

Sous l'égide du Collège national des
gynécologues et obstétriciens français



Conseillers éditoriaux

Philippe Descamps, François Goffinet, Brigitte Raccah-Tebeka

Pathologies maternelles et grossesse

Coordonné par

Alexandra Benachi

Dominique Luton

Laurent Mandelbrot

Olivier Picone

Préface de Bertrand Wechsler, Lê Thi Huong Du-Boutin,
Nathalie Costedoat-Chalumeau



Préface

Pourquoi un livre sur grossesses et pathologies ?

La grossesse n'est pas une maladie, c'est une étape physiologique de la vie féminine. Les adeptes de la bonne nature encouragent même la pratique de techniques douces et considèrent que la médicalisation actuelle de la prise en charge des grossesses est excessive.

Divers éléments ont, au fil du temps, rendu de tels ouvrages indispensables :

- Les progrès de la médecine et notamment la meilleure prise en charge des maladies chroniques permettent d'espérer une grossesse chez des patientes autrefois dissuadées de concevoir et parfois poussées à des interruptions alors dites « thérapeutiques » de grossesse. C'est le cas du lupus érythémateux aigu systémique, de certaines hémopathies, de maladies infectieuses comme l'infection par le VIH, de pathologies pédiatriques, aussi bien inflammatoires que congénitales et/ou métaboliques, telles le diabète de type 1.
- Un âge conceptionnel plus tardif, conduisant des patientes ayant un passé pathologique plus ou moins chargé à envisager une grossesse d'autant plus désirée qu'elle est tardive.
- L'apparition de concepts pathogéniques nouveaux, tels que les thrombophilies (syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine III, mutations des facteurs II, V, etc.), qui ont un rôle délétère au cours de la grossesse, voire sur la fécondité elle-même.
- Les fausses couches répétées qui ont vu leur champ étiologique s'accroître, sans que toutes les zones d'ombre soient éclairées.
- Le développement croissant des techniques de procréation médicalement assistée ou l'échec répété peut impliquer de façon plus ou moins patente des anomalies latentes notamment immunologiques.

Une médecine « plurielle », « collaborative » et « communicante » s'impose alors, permettant loin d'une interdiction déraisonnable, fondée sur des appréhensions, l'autorisation raisonnée d'une grossesse fondée sur :

- l'appréciation initiale de la balance « bénéfice-risque » ;
- la mise en place d'une stratégie clinique et biologique de surveillance adaptée à chaque situation ;
- l'adaptation éventuelle des thérapeutiques antérieures ;
- l'introduction de certains traitements (dont les folates), la mise à jour des vaccinations (dont rougeole, rubéole, grippe) ;
- l'anticipation des conditions et des lieux d'accouchement ;
- l'information adaptée des futurs parents, parfois dans le cadre de l'éducation thérapeutique ;

- et l'harmonisation indispensable du discours des différents intervenants...

C'est dire toute la place de la consultation préconceptionnelle, impliquant obstétriciens, anesthésistes, spécialistes d'organe et spécialistes d'organisme. Cette médecine de la grossesse, loin d'inquiéter les patientes, est le meilleur garant d'une grossesse détendue et du bien être optimal du futur bébé.

Bertrand Wechsler,

Lê Thi Huong Du-Boutin,

Nathalie Costedoat-Chalumeau

Liste des collaborateurs

Hélène Affres, Service d'endocrinologie, Hôpital Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Laurence Amar, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP; Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75908 Paris Cedex 15

Pascale Amate, Service de gynécologie obstétrique, groupe hospitalier Bichat Claude-Bernard, AP-HP, 75018

Djillali Annane, Service de réanimation médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 92380 Garches

Elie Azria, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris 7, Sorbonne Paris Cité

Alexandra Benachi, Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Université Paris-Sud, et AP-HP, Hôpital Antoine-Béclère, 92140 Clamart

Ivan Berlin, Service de pharmacologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, AP-HP, SFT

Jacques Bernuau, Service de gynécologie-obstétrique et service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy

Guillaume Bobrie, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP; Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75908 Paris Cedex 15

Emmanuel Boleslawski, Pôle Femme Mère Nouveau-né, Clinique d'obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 59037 Lille

Claire Bonneau, Service de chirurgie, Institut Curie, Paris-Saint Cloud, Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 78000, Versailles

Marie Bornes, Service d'hématologie – gynécologie obstétrique, Hôpital Tenon, 75020 Paris

Yoram Bouhnik, Service de gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive, Hôpital Beaujon, AP-HP, Université Paris VII, 92110 Clichy

Corinne Bouteloup, Service de médecine digestive et hépatobiliaire, CHU Clermont-Ferrand, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1; Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand

Elisabeth Bouvet, Service des maladies infectieuses, Hôpital Bichat Claude-Bernard, 75018 Paris

Dominique Brémond-Gignac, Service d'ophtalmologie, Centre St-Victor, CHU, 80054 Amiens; Université Picardie Jules Verne, Amiens; CNRS UMR 8194, Université Paris V

Arnaud Bresset, Service de gynécologie obstétrique, Groupe hospitalier Bichat Claude-Bernard, AP-HP, 75018 Paris

Florence Bretelle, Gynépole, AP-HM, Faculté de médecine, Université Aix-Marseille, Marseille

Léopoldine Bricaire, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, Hôpital Cochin, 75014 Paris

Marie Bruyere, Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Pierre-François Ceccaldi, Département de gynécologie-obstétrique, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy et Université Paris 7

Philippe Chanson, Service d'endocrinologie, Hôpital Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Sophie Chauvet, Service de néphrologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP 75015 Paris

Bernard Clair, Service de réanimation médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 92380 Garches

Élodie Clouqueur, Pôle Femme Mère Nouveau-né, Clinique d'obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 59037 Lille

Sarah Cohen, Unité des cardiopathies congénitales, Département de cardiologie HEGP et Service de cardiologie pédiatrique, Centre de référence M3C, Hôpital Necker, 75015 Paris

Jacqueline Conard, Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, 75679 Paris Cedex 14

Cloé Comarmond, Service de médecine interne, CHU Pitié-Salpêtrière; Centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares; Département hospitalo-universitaire I2B, Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, UPMC, Paris 6

Sophie Conquy, Service d'urologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris

Henri Copin, Médecine et biologie de la reproduction, cytogénétique, Centre de gynécologie obstétrique, CHU d'Amiens, Université Picardie Jules Verne, 80054 Amiens

Anne-Gaël Cordier, Université Paris-Sud, Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Antoine Bécère, 92140 Clamart

Sophie Cordiez, Pôle Femme Mère Nouveau-né, Clinique d'obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 59037 Lille

Nathalie Costedoat-Chalumeau, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, Service de médecine interne, Pôle médecine, Hôpital Cochin, AP-HP, 75679 Paris Cedex 14

Emile Daraï, Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, 75020 Paris

Amélie Delabaere, CHU Clermont-Ferrand, Pôle de gynécologie-obstétrique reproduction humaine, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1; Clermont Université, Université d'Auvergne, R2D2-EA7281, Faculté de Médecine, 63000 Clermont-Ferrand

Philippe Deruelle, Pôle Femme, mère, nouveau-né, Maternité Jeanne de Flandre, CHRU de Lille; UPRES EA 4489, Environnement périnatal et croissance, Faculté de médecine Henri Warem-

bourg, Université Lille 2, PRES Lille Nord de France

Marc Dommergues, Service de gynécologie obstétrique, Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière Charles Foix, 75013 Paris; Université Pierre et Marie Curie Paris 6

Marie Dreyfus, Service d'hématologie biologique, Hôpital Bicêtre, GHU Paris Sud (CRPP, CRMW); Faculté de médecine Paris Sud

Caroline Dubertret, Service de psychiatrie, Hôpital Louis Mourier AP-HP, 92700 Colombes; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

Lê Thi Huong Du-Boutin, Centre de référence lupus et syndrome des antiphospholipides, Service de médecine interne, CHU Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13

Guillaume Ducarme, Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier départemental Vendée, 85000 La Roche-sur-Yon

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Service d'anesthésie-réanimation, Pôle Mère Enfant, CHRU, Lille

Hubert Ducou Le Pointe, Service de radiologie, Hôpital Trousseau, 75012 Paris

Lise Duranteau, Centre de Référence des maladies rares du développement sexuel; Pôle FAME, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (Bicêtre) & Université Paris XI

Fadi Fakhouri, Service de gynécologie obstétrique, CHU, 44000 Nantes

Hervé Fernandez, AP-HP, CHU Bicêtre, Service de gynécologie-obstétrique, 94275 Le Kremlin-Bicêtre; CESP-Inserm U1018, Reproduction et développement de l'enfant, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex; Université Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Hélène Ferrand, Service des maladies infectieuses, Hôpital Bichat Claude Bernard, 75018 Paris

Julia Filippova, Service d'anesthésie, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, 92701 Colombes Cedex

Renato Fior, Service médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Antoine Bécère, AP-HP, Université Paris-Sud, 92140 Clamart

Michael Frank, Centre de référence des maladies vasculaires rares, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75016 Paris

Diane Friedman, Service de réanimation médicale, Hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, 92380 Garches

Frédéric Galacteros, Centre de référence syndromes drépanocytaires majeurs, Unité des Maladies génétiques du Globule Rouge, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 94000 Créteil

Denis Gallot, CHU Clermont-Ferrand, Pôle de gynécologie-obstétrique reproduction humaine, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1; Clermont Université, Université d'Auvergne, R2D2-EA7281, Faculté de Médecine, 63000 Clermont-Ferrand

Gilles Garcia, Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, Clinique de l'asthme sévère; Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Jean-Yves Gauvrit, Service de neuroradiologie interventionnelle, Pôle d'imagerie, CHU Pont-Chaillou, 35000 Rennes

Anne Gervais, Service de gynécologie-obstétrique, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris-Diderot, 92700 Colombes

Robert Girot, Service d'hématologie – gynécologie obstétrique, Hôpital Tenon, 75020 Paris

Bertrand Godeau, Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de médecine interne, CHU Henri Mondor, APHP, UPEC, 94010 Créteil

Gilles Grangé, Maternité Port-Royal, 75014 Paris; AP-HP, CNGOF, SFT

Dominique Grenet, Service de pneumologie, Hôpital Foch, 92151 Suresnes

Lionel Groussin, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, Hôpital Cochin, 75014 Paris

Gaëlle Guettrot-Imbert, Université René-Descartes, Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, Service de médecine interne, Pôle médecine, Hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris

Anoosha Habibi, Centre de référence syndromes drépanocytaires majeurs, Unité des Maladies génétiques du Globule Rouge, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, 94000 Créteil

Smail Hadj-Rabia, Service de dermatologie, Hôpital Necker, 75015 Paris; Université Paris-Descartes

Olivier Hermine, Service d'hématologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, 75015 Paris

Véronique Houfflin-Debarge, Pôle Femme Mère Nouveau-né, Clinique d'obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 59037 Lille

Lucile Houyel, Centre chirurgical Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson

Justine Hugon-Rodin, Unité de gynécologie endocrinienne, Hôpital Port-Royal, 75014 Paris

Marc Humbert, Université Paris-Sud, Service de pneumologie, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Laurence Iserin, Unité des cardiopathies congénitales, Département de cardiologie HEGP et Service de cardiologie pédiatrique, Centre de référence M3C, Necker, 75015 Paris

Bernard Iung, Département de cardiologie, hôpital Bichat, Paris; 3. Université Paris Diderot

Xavier Jaïs, Université Paris-Sud, Service de pneumologie, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère, Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Bérangère Joly, Service d'Hématologie biologique, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, Colombes

Guillaume Jondeau, Centre de référence Marfan, Service de cardiologie, Groupe hospitalier Bichat Claude-Bernard, AP-HP, 75018 Paris

Jean-Emmanuel Kahn, Service de médecine interne, Hôpital Foch, 92151 Suresnes

Gilles Kayem, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, Colombes

Hawa Keita, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, Colombes

Valentin Keller, Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Foch, 92151 Suresnes

Magalie Ladouceur, Unité des cardiopathies congénitales, Département de cardiologie HEGP et Service de cardiologie pédiatrique, Centre de référence M3C, Hôpital Necker, 75015 Paris

Hélène Legardeur, Service de gynécologie-obstétrique, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris-Diderot, 92700 Colombes

Véronique Le Guern, Université de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, Service de

médecine interne, CHU Hôpital Montpied, 63003 Clermont-Ferrand

Claude Lejeune, Hôpital mère enfant de l'est parisien, 75011 Paris

Claire Le Jeune, Service de médecine interne, Hôpital Cochin, 75014, Paris

Camille Le Ray, Maternité Port-Royal, Université Paris Descartes, DHU Risques et Grossesse, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, AP-HP, 75014 Paris

Dominique Luton, Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Beaujon, AP-HP, Université Paris VII, 92110 Clichy

Lynda Manamani-Bererhi, Service de transplantation rénale, Hôpital Necker, 75015 Paris

Laurent Mandelbrot, Service de gynécologie-obstétrique, CHU Louis Mourier, AHP, Université Paris-Diderot, 92700 Colombes

Isabelle Marie, Département de médecine interne, CHU de Rouen, 76031 Rouen Cedex

Sophie Matheron, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris 7, Sorbonne Paris Cité

Amandine Maulard, Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, 75020 Paris

Nadia Merbai, Service d'anesthésie, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, 92701 Colombes Cedex

Emmanuel Messas, Médecine vasculaire, Centre de référence des maladies vasculaires rares, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75015 Paris

Sandra De Miranda Service de pneumologie, Hôpital Foch, 92151 Suresnes

Stéphanie Morgant, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Antoine Bécère, AP-HP, 92140 Clamart

Simon Msika, Service de chirurgie digestive, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris Diderot (Paris 7), PRES Sorbonne Cité, 92700 Colombes

Sophie Nebout, Service d'anesthésie, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, 92701 Colombes Cedex

Sophie Nedellec, Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpi-

tal Antoine Bécère, AP-HP, Université Paris-Sud, 92140 Clamart

Jacky Nizard, Service de gynécologie obstétrique, GH Pitié-Salpêtrière, UPMC, Paris 6

Roseline d'Oiron, CRTH, Hôpital Bicêtre, GHU Paris Sud (CRMH)

Violaine Ozenne, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris et Université Paris 7

Gabriel Perlemuter, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Antoine Bécère, AP-HP, 92140 Clamart, France; Université Paris-Sud, Faculté de Médecine Paris-Sud, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Brigitte Perrouin-Verbe, Service de médecine physique et de réadaptation, CHU Nantes, Université de Nantes

Franck Perrotin, Service d'obstétrique et médecine fœtale, CHU Bretonneau, 37044 Tours Cedex

Edith Peynaud-Debayle, Service d'hématologie biologique, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Université Paris 7, Colombes

Henri-Jean Philippe, CPCA, Groupe hospitalier Paris Centre, 75014 Paris

Clément Picard, Service de pneumologie, Hôpital Foch, 92151 Suresnes

Olivier Picone, Service de gynécologie obstétrique du Pr Ayoubi, Hôpital Foch, 92150 Suresnes

Marie Pigeyre, UMR U 859, Faculté de médecine Henri Warembourg, Université Lille 2, PRES Lille Nord de France; Pôle médico-chirurgical, Hôpital Huriez, CHRU de Lille

Pierre-François Plouin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, Hôpital Européen Georges-Pompidou, unité d'hypertension artérielle, 75908 Paris Cedex 15

Geneviève Plu-Bureau, Unité de gynécologie endocrinienne, Hôpital Port-Royal, 75014 Paris

Laura Polivka, Service de dermatologie, Hôpital Necker, 75015 Paris; Université Paris-Descartes

Patrice Poulain, Service d'obstétrique, Pôle obstétrique gynécologie, biologie de la reproduction, Hôpital Sud, CHU, 35000 Rennes

Marie de Pradier, Hôpital Louis Mourier AP-HP, 92700 Colombes

Brigitte Raccah-Tebeka, Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Robert-Debré, 75019 Paris

Jean-Antoine Ribeil, Département de biothérapie, Département de biothérapie, Faculté de médecine Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité et AP-HP, Hôpital Necker, Paris

Roman Rouzier, Pôle sénologie de l'Institut Curie; Université de Versailles Saint-Quentin

Thomas Ronziere, Service de neurologie, Pôle Neurosciences, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

Aude Rossi, Médecine vasculaire, Centre de référence des maladies vasculaires rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris

David Saadoun, Service de médecine interne, CHU Pitié-Salpêtrière; Centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares; Département hospitalo-universitaire I2B, Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, UPMC, Paris 6.

Lise Selleret, Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, 75020 Paris

Pierre Sellier, Service de gynécologie-obstétrique, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris-Diderot, 92700 Colombes

Marie-Victoire Sénat, Université Paris Sud, AP-HO, service de gynécologie obstétrique; Hôpital de Bicêtre, Groupe hospitalier Paris-Sud, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Damine Subtil, Hôpital Jeanne de Flandre, Université Lille-Nord de France, CHRU, 59037 Lille

Camille Taillé, Service de pneumologie, Hôpital Bichat, 75019 Paris, AP-HP

Denis Therby, Centre hospitalier de Roubaix, Pavillon Paul Gellé, 59100 Roubaix

Ngoc-Tram Tô, Centre chirurgical Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson

Bertrand de Toffol, Service de neurologie et de neurophysiologie clinique, CHU Bretonneau, 37044 Tours Cedex

Nathalie Trillot, Institut d'Hématologie-Transfusion, CHRU, Lille

Vassilis Tsatsaris, Maternité Port-Royal, Université Paris Descartes, DHU Risques et Grossesse, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, AP-HP, 75014 Paris

Géraud Tuyeras, Service de chirurgie digestive, CHU Louis Mourier, AP-HP, Université Paris Diderot (Paris 7), PRES Sorbonne Cité, 92700 Colombes

Morgane Valentin, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris 7, Sorbonne Paris Cité

Anne Vambergue, UPRES EA 4489, Environnement périnatal et croissance, Faculté de médecine Henri Warembourg, Université Lille 2, PRES Lille Nord de France; UMR U 859, Faculté de médecine Henri Warembourg, Université Lille 2, PRES Lille Nord de France

David Vandendriessche, Centre hospitalier de Roubaix, Pavillon Paul Gellé, 59100 Roubaix; Hôpital Jeanne de Flandre, Université Lille-Nord de France, CHRU, 59037 Lille

Eric Verspyck, Service de gynécologie et obstétrique, CHU de Rouen, 76031 Rouen Cedex

Aurélien Vincent-Rohfritsch, Maternité Port-Royal, Université Paris Descartes, DHU Risques et Grossesse, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, AP-HP, 75014 Paris

Marie-Catherine Voltzenlogel, Service d'obstétrique, Pôle obstétrique gynécologie, biologie de la reproduction, Hôpital Sud, CHU, 35000 Rennes

Sandra Vukusic, Service de neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS pour la Sclérose en Plaques, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon; Centre des Neurosciences de Lyon, INSERM 1028 et CNRS UMR5292, Équipe neuro-oncologie et neuro-inflammation, Lyon, F-69003; Université de Lyon, 69003 Lyon

Bernard Wechsler, Service de médecine interne, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris; Centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares; Département hospitalo-universitaire I2B, Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, UPMC, Paris 6

Norbert Winer, Service de gynécologie obstétrique, CHU, 44000 Nantes

Jacques-François Young, Université Paris Sud, AP-HP, Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, Hôpital de Bicêtre, Groupe hospitalier Paris-Sud, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Liste des abréviations

AFDIAG	Association française des intolérants au gluten	HSHC	hémisuccinate d'hydrocortisone
AIA	anastomose iléo-anale	HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
AIEA	Agence Internationale de l'Énergie Atomique	IC	inhibiteurs calciques
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens	IDR	intradermoréaction à la tuberculine
ALR	anesthésie locorégionale	IMG	interruption médicale de grossesse
AML	angiomyolipome	INNTI	inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
AMP	assistance médicale à la procréation	INTI	inhibiteurs nucléosodiques de la transcriptase inverse
ANP	peptide natriurétique auriculaire	IOM	Institut of Medicine
APD	analgesie péridurale	IP	inhibiteurs de protéase
ARV	antirétroviraux	IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
AZT	zidovudine	IRM	imagerie par résonance magnétique
BHD	buprénorphine haut dosage	IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
BNP	peptide natriurétique cérébral	IS	insuffisance surrénale
BPG	bypass gastrique	ISP	insuffisance surrénale primitive
BZD	benzodiazépines	ISS	insuffisance surrénale secondaire
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues	IUE	incontinence urinaire d'effort
CAPS	syndrome catastrophique des antiphospholipides	LDH	lactodéshydrogénase
CBG	<i>corticosteroid binding globulin</i>	LIE	lymphocytes intra-épithéliaux
CBZ	carbamazépine	LTG	lamotrigine
CI	contre-indiqué	MAT	microangiopathies thrombotiques
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique	MC	maladie coeliaque
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée	MC	maladie de Crohn
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes	MFIU	mort fœtale in utero
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
DC	débit cardiaque	MIU	mort in utero
DPI	diagnostic pré-implantatoire	MTD	méthadone
EBO	endobrachy-œsophage	MW	maladie de Wilson
ELSA	Équipe de liaison et de soins en addictologie	NFS	numération formule sanguine
EOGD	endoscopie œso-gastro-duodénale	NLI	niveau neurologique de la lésion
FCSP	fausses couches spontanées précoces	OATS	oligo-astheno-tératospermie
FIV	fécondation in vitro	PAP	pression artérielle pulmonaire
GS	ganglion sentinelle	PDP	prise de poids
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	PMI	Protection Maternelle et Infantile
HELLP syndrome	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet</i>	PSRM	personne spécialisée en radiophysique médicale
HI	hernies internes	PHT	phénytoïne
HP	<i>Helicobacter pylori</i>	PTI	purpura thrombopénique immunologique
HRA	hyperréflexie autonome	PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
		RCH	rectocolite hémorragique
		RCIU	retard de croissance intra-utérin
		RGO	reflux gastro-œsophage
		RSG	régime sans gluten
		SA	semaines d'aménorrhée

SAF	syndrome d'alcoolisation fœtale	SZE	syndrome de Zollinger-Ellison
SAPL	syndrome des antiphospholipides	TDM	tomodensitométrie
SCA	syndrome coronaire aigu	TG	thrombasthénie de Glanzmann
SCAST	syndromes coronaires aigus avec élévation du ST	THC	étrahydrocannabinol
SFT	Société Française de Tabacologie	TME	transmission mère-enfant
SHAG	stéatose hépatique aiguë gravidique	TSO	traitement de substitution aux opiacés
SHBP	<i>sex hormone binding protein</i>	TTC	thérapies cognitivo-comportementales
SIO	sphincter inférieur de l'œsophage	tTG	transglutaminase
SNG	sonde naso-gastrique	UD	ulcère duodénal
SPA	substances psycho-actives	UG	ulcère gastrique
SSNN	syndrome de sevrage néonatal	UGD	ulcère gastro-duodénal
		VPA	valproate

PLAN DU CHAPITRE

Modifications cardio-vasculaires

Une particularité : le syndrome de compression cave

Modifications endocrines

Modifications respiratoires

Modifications biologiques

Autres

Modifications hématologiques

Modifications de la coagulation

Modifications des fonctions rénales

Modifications biochimiques

Modifications immunologiques

Modifications des fonctions hépatiques

Modifications endocriniennes

Métabolisme des hydrates de carbone et lipides

Modifications cardiaques

Modifications physiologiques et anatomiques de la grossesse et implications anesthésiques

Modifications de l'appareil circulatoire

Modifications de l'appareil respiratoire

Modifications de l'appareil digestif

Autres modifications physiologiques

Modifications pharmacologiques de la grossesse et implications anesthésiques

Risques fœtaux et anesthésie

Choix de la technique anesthésique

Conclusion

1.1. Modifications physiologiques de la femme enceinte

M. Bruyère

Points clés

- Les modifications physiologiques de la grossesse sont indispensables à connaître pour prévenir et traiter certaines complications.
- Le risque d'intubation difficile est multiplié par 8 pendant la grossesse par modifications anatomiques des voies aériennes supérieures.

L'incidence de l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) pendant la grossesse est approximativement de 1/30 000 grossesses [1], et 1/1 000 à 9/1 000 grossesses nécessiteront une hospitalisation en réanimation avec un taux de mortalité de

12 à 20 % [2-4]. Récemment, une revue portant sur 18 études a analysé les causes d'hospitalisation des femmes enceintes en réanimation : 31 % des patientes était hospitalisé pour pathologies hypertensives liées à la grossesse (éclampsie, pré-éclampsie, HELLP syndrome), 20 % pour choc hémorragique, suivi des pathologies pulmonaires (œdème, pneumopathie, asthme, SDRA) [5]. Les causes d'ACR sont peu différentes, avec par ordre de fréquence la maladie thromboembolique, l'éclampsie et la pré-éclampsie, le sepsis, l'embolie amniotique et l'hémorragie (tableau 1.1).

La prise en charge de l'ACR et la réanimation des femmes doivent tenir compte des modifications physiologiques au cours de la grossesse et ont fait l'objet de recommandations [6, 7].

Tableau 1.1. Modifications hémodynamiques au cours de la grossesse, d'après [15].

Paramètres	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	À l'accouchement
Débit cardiaque (L/min)	4–5	6 (+ 30 % à 50 %)	+ 60 %
VES (mL)/volume sanguin	65	72 (+ 30 % à 50 %)	+ 300 mL (contractions)
Fréquence cardiaque (bpm)	70	85 (+ 17 %)	Augmente si douleur
PAS/PAD (mmHg)	110/80	105/70 (– 5/– 10)	Augmente si douleur
RVS (dyne.cm.s ^{–5})	1600	1000	Augmente si douleur
RVP (dyne.cm.s ^{–5})	119	78 (– 21 %)	Augmente si douleur
PAPO (mmHg)	6,3	7,5	
PVC (mmHg)	3,7	3,6	
Osmolarité (mOsm/L)	287	272	
Rénine plasmatique (pg/mL)	16	41	
Peptide α -natriuretique (pmol/L)	54	30	
Volume plasmatique (mL)	2500	3800	
Volume globulaire (mL)	1500	1800 (+ 15 % – 20 %)	

Bpm : battement par minute.

Modifications cardio-vasculaires

Les changements hémodynamiques apparaissent dès la 6^e semaine d'aménorrhée (SA) et sont caractérisés par une augmentation du débit cardiaque (DC) associée à une baisse des résistances vasculaires systémiques (RVS) et pulmonaires (RVP). Certaines études ont montré que c'est la baisse des RVS par sécrétion de progestérone et d'autres facteurs inconnus qui est à l'origine de cet état d'hyperdynamisme circulatoire [8]. La baisse de précharge stimule la rétention hydrosodée. La baisse de la post-charge améliore le DC par augmentation du volume d'éjection systolique (VES) [9]. La baisse de pression artérielle (PA) stimule la sécrétion de vasopressine [10]. Au total, le DC augmente de 30 % au cours du 1^{er} trimestre, avec au maximum + 40 % entre 24 et 28 SA. L'hyperdébit est d'abord dû à l'augmentation de la volémie, puis à la tachycardie. Le DC chute de 10 % à 20 % au 3^e trimestre par baisse du VES. Toutes ces modifications circulatoires disparaissent entre quelques jours et 6 semaines après l'accouchement [11]. Les PA diastoliques et systoliques chutent respectivement de 10 et 5

mmHg dès la 6^e SA, pour ne revenir aux valeurs antérieures qu'à 30 SA. Une étude a émis l'hypothèse que la baisse plus importante de la PA diastolique est à l'origine de la chute des RVS par « reset » des barorécepteurs vasculaires [12].

Le cœur subit des modifications structurales semblables au cœur du sportif de haut niveau. La taille des quatre cavités et surtout de l'oreillette droite augmente dès la fin du 1^{er} trimestre. Cette cardiomégalie s'accompagne d'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, d'une augmentation de la contractilité et du diamètre des anneaux valvulaires [13]. On retrouve des régurgitations valvulaires pulmonaire et tricuspide chez plus de 90 % des femmes enceintes, et 30 % ont une insuffisance mitrale minime [14]. Le cœur retrouve ses dimensions au bout de 2 à 24 semaines post-partum [14]. L'ensemble des changements hémodynamiques est résumé dans le [tableau 1.1](#). Van Mook et al. [15] ont émis l'hypothèse que toutes pathologies cardiovasculaires préexistantes altèrent la 1^{re} partie de la grossesse ou phase de préparation et entraînent une hyperactivation compensatrice du système sympathique. Les signes de mauvaise tolérance clinique

apparaissent tardivement car l'augmentation du métabolisme est majeure à partir de 20 SA. Certaines études suggèrent que l'identification précoce des patientes ayant une hyperactivation sympathique permettrait de prédire l'évolution pathologique de la grossesse [16].

Une particularité : le syndrome de compression cave

En décubitus dorsal, l'utérus gravide est un obstacle au retour veineux à l'origine du « syndrome de compression cave » tant redouté. Le DC peut chuter de 30 % à 40 % et entraîner de bradycardie, hypotension artérielle ou collapsus [17]. Ce syndrome apparaît dès la 20–22 SA et augmente avec la taille de l'utérus (grossesses multiples, hydramnios). Le décubitus latéral gauche à 10 °/20 ° pour lever la compression cave est le premier geste à faire en cas de collapsus.

Modifications endocrines

Toutes les sécrétions endocrines sont stimulées pendant la grossesse. La progestérone et les prostaglandines E2 et I2 ont des effets vasodilatateurs sur la circulation utéroplacentaire contribuant à l'augmentation du DC [18]. La sécrétion de NO endogène est augmentée. Pendant le 1^{er} trimestre, l'hyperdébit sert à la vascularisation maternelle (rénale, mammaire et cutanée) sans qu'il n'y ait d'augmentation de la consommation en O₂. Après le 1^{er} trimestre, le métabolisme augmente par augmentation de l'extraction d'O₂ fœtoplacentaire [9]. La circulation placentaire représente 17 % du débit sanguin maternel réalisant un véritable shunt.

Modifications respiratoires

L'hyperventilation secondaire à la sécrétion de progestérone apparaît dès le 1^{er} trimestre. Le volume courant augmente de 40 % sans augmentation de la fréquence respiratoire [19]. L'alcalose respiratoire qui en résulte (PCO₂ = 30 mmHg) est compensée par une augmentation de l'excrétion rénale de bicarbonates ([HCO₃]_{plasmatisque} = 19–20 mEq/L). L'augmentation du volume abdominal par l'uté-

Tableau 1.2. Modifications respiratoires liées à la grossesse, d'après [20].

Cedème des VAS	Béance du cardia, RGO
Volume mammaire augmenté	Risque d'inhalation augmenté
Prise en poids	Consommation d'O ₂ augmentée
Ascension du diaphragme	CRF diminuée
Diminution de la vidange gastrique	Pré-éclampsie

RGO : reflux gastro-œsophagien.

rus gravide entraîne une diminution de 20 % de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Le risque de désaturation est d'autant plus précoce et profond que la grossesse augmente de 20 % la consommation en O₂. Un problème technique imprévu au moment de l'intubation peut donc se compliquer très rapidement d'une hypoxie sévère. Le risque d'intubation difficile est multiplié par 8 pendant la grossesse par modifications anatomiques des voies aériennes supérieures (tableau 1.2). Enfin, le risque de régurgitation du contenu gastrique est augmenté et la vidange gastrique se ralentit surtout pendant le travail. Une bonne préoxygénation est indispensable avant toute anesthésie générale et un algorithme d'intubation difficile avec un matériel adapté doit être disponible.

Modifications biologiques

L'augmentation des facteurs de coagulation (VII, VIII, X), du fibrinogène (+ de 100 à 200 %) associée à la diminution du taux plasmatique de protéine S entraîne un état d'hypercoagulabilité [21]. On note parallèlement une baisse de l'activité fibrinolytique par le placenta site d'inhibiteurs de la fibrinolyse. Cependant, l'activité fibrinolytique s'intensifie à nouveau en fin de grossesse, durant l'accouchement et les premiers jours du post-partum. La balance hypercoagulabilité-fibrinolyse a pour conséquence un risque thromboembolique multiplié par 5 durant la grossesse et après l'accouchement, mais aussi un risque d'hémorragie plus important par consommation rapide des

facteurs de coagulation. L'augmentation du volume plasmatique (+ 50 %) supérieure à celle de la masse de globules rouges (+ 20 %) entraîne une anémie de dilution (le taux d'hémoglobine moyen à 11 g/dL). Cette hémodilution s'accompagne d'une thrombopénie relative, d'une baisse de l'hématocrite et du taux de protéines plasmatiques. L'hyperleucocytose relative (>10 000/ μ L) complique le diagnostic d'infection en cours de grossesse.

Autres

La filtration glomérulaire augmente de 50 %, la créatinine plasmatique baisse, mais le seuil diagnostique de protéinurie reste le même. Le taux de phosphatase alcaline augmente par sécrétion placentaire et la stase biliaire augmente le risque de colique hépatique. En revanche, les transaminases ne sont pas modifiées pendant la grossesse en dehors de pathologies spécifiques (HELLP syndrome).

Références

- [1] Murphy N, Reed S. Maternal resuscitation and trauma. In : Damos JR, Eisinger SH, editors. *Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO) Provider Course Syllabus*. Leawood, KS, American Academy of Family Physicians, 2000. p. 1–25.
- [2] Baskett TF, Sternadel J. Maternal intensive care and near-miss mortality in obstetrics. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 : 981–4.
- [3] Kilpatrick SJ, Matthey MA. Obstetric patients requiring critical care : A five-year review. *Chest* 1992; 101 : 1407–12.
- [4] Maternal mortality-United States 1982–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 : 705–7.
- [5] Anath CV. Epidemiology of critical illness and outcomes in pregnancy. In : Belfort MA, Dildy GA, Saade GR, et al., editors. *Critical Care Obstetrics*. 4th ed. Boston : Blackwell; 2004. p. 11.
- [6] Mallampalli A, Guy E. Cardiac arrest in pregnancy and somatic support after brain death. *Crit Care Med* 2005; 33(Suppl 10) : S325–31.
- [7] Maur DK, Gervais HW, Dick WF, et al. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) during pregnancy : Working Group on CPR of the European Academy of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10 : 437–40.
- [8] Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, et al. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 : 1382–92.
- [9] Duvekot JJ, Peeters LL. Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 : 830–9.
- [10] Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(Suppl 12) : S1–14.
- [11] Capeless EL, Clapp JF. When do cardiovascular parameters return to their preconception values? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 : 883–6.
- [12] Spaanderman M, Ekharth T, Van Eyck J, et al. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy : a role for atrial natriuretic peptide? *Kidney Int* 2001; 60 : 1397–406.
- [13] Campos O, Andrade JL, Bocanegra J, et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy : A longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1993; 40 : 265–72.
- [14] Robson SC, Hunter S, Moore M, et al. Haemodynamic changes during the puerperium : A Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94 : 1028–39.
- [15] Van Mook WNKA, Peeters L. Severe cardiac disease in pregnancy, part I : hemodynamic changes and complaints during pregnancy, and general management of cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin in Crit Care* 2011; 5 : 430–4.
- [16] Spaanderman M, Ekharth T, Van Eyck J. preeclampsia and lamadaptation to pregnancy : a role for atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 2001; 60 : 1397–406.
- [17] Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med* 2005; 33(Suppl 10) : 354–60.
- [18] Naylor Jr DF, Olson MM. Critical care obstetrics and gynecology. *Crit Care Clin* 2003; 19 : 127–49.
- [19] Yeomans ER, Gilstrap LC. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005; 33(Suppl 10) : S256–8.
- [20] Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(Suppl 10) : S259–68.
- [21] Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 730–4.

1.2. Interprétation des examens biologiques pendant la grossesse

L. Mandelbrot, H. Legardeur

Points clés

- Il est indispensable de connaître les modifications biologiques de la grossesse pour ne pas prescrire d'examens inutiles car ininterprétables et pour ne pas les considérer comme pathologiques et traiter à tort.
- La grossesse est un état d'hypercoagulabilité liée à une augmentation de différents facteurs de coagulation et une diminution de la fibrinolyse et des inhibiteurs de la coagulation.
- Il y a une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 à 50 % au cours de la grossesse.
- Il n'y a pas de modification des fonctions hépatiques pendant la grossesse.

La grossesse se caractérise par d'importants ajustements physiologiques de tous les systèmes. Ces nouvelles caractéristiques ne sont pas toujours à l'avantage de la mère : elles permettent vraisemblablement l'efficacité maximale de la croissance et du métabolisme du fœtus. Le fœtus, par l'intermédiaire des hormones placentaires déversées dans la circulation maternelle, manipule les mécanismes homéostatiques de la mère. Un grand nombre de modifications apparaissent tôt au cours de la gestation, anticipant les demandes métaboliques du fœtus. Il est utile de savoir quels paramètres biologiques sont perturbés pour ne pas faire d'examens inutiles car ininterprétables et pour ne pas les considérer comme pathologiques et traiter à tort.

Modifications hématologiques

Hémoglobine ↓
Hématocrite ↓
Ferritine ↓
Globules blancs ↑
Polynucléaires neutrophiles ↑

La *masse sanguine augmente* de façon précoce et progressive au cours de la grossesse, avec une augmentation importante du volume plasmatique (+ 40 %) et dans une moindre mesure du volume globulaire (+ 15 %).

L'augmentation du volume plasmatique n'est pas compensée par l'augmentation de l'érythropoïèse, ce qui aboutit à une fausse anémie par hémodilution.

L'augmentation de l'érythropoïèse nécessite un apport accru en fer et en acide folique. La grossesse est donc un facteur d'anémie par carence martiale, dont le diagnostic repose sur le dosage de la ferritinémie (ne pas doser en première intention le fer sérique, la transferrine, le coefficient de saturation). La *ferritine diminue* en cours de grossesse (– 35 % au 3^e trimestre) du fait de la consommation fœto-placentaire. Actuellement, les limites inférieures du dosage de la ferritine permettant de définir une carence martiale peuvent être très différentes d'une trousse de dosage à l'autre et d'un laboratoire à l'autre, ce qui peut en gêner l'interprétation.

Le *taux de folates* diminue car les besoins augmentent durant la grossesse jusqu'à 800 µg par jour, ce qui n'est pas couvert par l'alimentation. Une carence en folates est évoquée, en tenant compte de la marge d'incertitude, quand le taux intraérythrocytaire est < 300 µg/L.

L'*hyperleucocytose*, essentiellement à polynucléaires neutrophiles, débute dès le 1^{er} trimestre, s'accroît en fin de grossesse, avec une limite normale jusqu'à 16 000/mm³, puis augmente encore en post-partum immédiat.

Modifications de la coagulation

La grossesse normale s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité avec une augmentation du fibrinogène et des facteurs VII, VIII et X, une diminution de l'activité fibrinolytique de l'ATIII et de la protéine S.

- Plaquettes inchangées (possibilité de ↓ modérée en fin de grossesse dans 6–8 % des cas)
- Fibrinogène ↑
- Facteurs VII, VIII, X, XII ↑ Facteur Willebrand ↑
- Facteurs II, V et IX inchangés
- Facteurs XI, XIII ↓
- Activité fibrinolytique ↓
- Antithrombine III ↓ (– 10 %)
- Protéine S ↓ (– 50 %)

La grossesse normale est un état d'hypercoagulabilité dû à une augmentation de différents facteurs de coagulation et une diminution de la fibrinolyse et des inhibiteurs de la coagulation. Une interprétation finaliste serait de considérer la protection contre l'hémorragie du post-partum, au prix du risque de thrombose.

Le *taux de plaquettes* n'est pas modifié de façon significative et les discrètes thrombopénies sont considérées comme liées à l'hémodilution.

Facteurs de coagulation : un grand nombre augmente considérablement dès le 3^e mois de grossesse pour atteindre un taux maximum au 3^e trimestre :

- le fibrinogène atteint fréquemment 5 à 6 g/L en fin de grossesse (normes entre 2 et 3,50 g/L) ;
- facteur VII et facteur X peuvent atteindre 120 à 180 % des valeurs normales ;
- le facteur VIII coagulant augmente parallèlement à la fraction Willebrand (antigène) ;
- les facteurs II, V et IX sont peu modifiés ;
- les seuls qui diminuent sont le facteur XIII jusqu'à 50 % et le facteur XI jusqu'à 60–70 % en fin de grossesse.

Activité fibrinolytique : elle diminue progressivement au cours de la grossesse, puis se normalise rapidement après la délivrance.

Inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse :

- l'*antithrombine III* diminue d'environ 11 % pendant la grossesse ;
- la *protéine C* ne diminue pas, son taux pourrait même augmenter ;
- la *protéine S* sous sa forme totale et libre diminue fortement en cours de grossesse.

En post-partum : les modifications biologiques observées en cours de grossesse subissent au cours de l'accouchement des modifications qui sug-

gèrent une défibrination à minima. Les anomalies de la coagulation se normalisent en 6 semaines environ alors que la fibrinolyse revient à la normale beaucoup plus rapidement :

- l'*activité fibrinolytique* se normalise dans les 30 minutes suivant la délivrance ;
- le *fibrinogène* et le *facteur VIII* diminuent légèrement pendant le travail puis reviennent aux valeurs normales vers la 6^e semaine après l'accouchement ;
- l'*antithrombine III* diminue encore après l'accouchement puis revient à la normale en 7 à 10 jours.

Modifications des fonctions rénales

La grossesse normale entraîne des modifications physiologiques de la fonction rénale et des compartiments liquidiens de l'organisme.

- Filtration glomérulaire ↑
- Taux sérique ↓ créatinine, urée, acide urique
- Clairances ↑ créatinine, urée, acide urique
- ↑ de la glycosurie, de la protéinurie
- Osmolalité plasmatique ↓

Augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 à 50 % au cours de la grossesse : elle débute dès 6 SA, est maximale aux 2^e et 3^e trimestres puis diminue à partir de 36 SA. Dès le début de la grossesse, il y a une augmentation du débit cardiaque, avec une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Ainsi, l'augmentation du DFG s'explique par la forte augmentation du flux plasmatique rénal, auquel s'associent une diminution précoce de l'albumine plasmatique et la diminution de la pression oncotique.

Augmentation de l'excrétion urinaire de sucres réducteurs, de nombreux acides aminés et de protéines : 90 % des femmes enceintes non diabétiques présentent une glycosurie liée à une augmentation de la quantité de glucose filtrée et à une diminution de la capacité maximale de réabsorption tubulaire du glucose. L'excrétion

d'autres sucres (lactose, fructose, xylose) est également augmentée pendant la grossesse et une lactosurie est présente chez 50 % des femmes enceintes à terme. Il existe une protéinurie physiologique, pouvant aller jusqu'à 300 mg/24 heures.

Augmentation de la clairance de l'acide urique : les valeurs de l'uricémie diminuent de 25 % en moyenne, notamment en début de grossesse et tendent à retourner à leur valeur basale au 3^e trimestre. Cela est probablement lié aux modifications du DFG.

Diminution de la concentration plasmatique de la créatinine et de l'urée : liée à l'augmentation du DFG. Ainsi, des valeurs considérées comme normales dans la population générale peuvent refléter une pathologie rénale chez une femme enceinte, à partir d'une créatininémie > 70 micromol/L ou une urémie > 4 micromol/L.

Modifications des volumes liquidiens : l'augmentation de l'eau totale est de l'ordre de 7,5 kg. La majeure partie de cette eau est intracellulaire, mais il existe une expansion associée des volumes extracellulaires. Le volume plasmatique augmente de 50 % pendant la grossesse soit en moyenne de 1,2 litre et l'eau interstitielle de 1,7 litre. Cette hypervolémie est perçue comme normale par les récepteurs volémiques d'où l'inutilité des diurétiques ou de la restriction sodée.

L'osmolarité plasmatique diminue d'à peu près 10 mOsm/kg H₂O du fait de la baisse de l'urée sanguine, une baisse modérée de la natrémie et une diminution du seuil osmotique de la soif.

Il existe une alcalose respiratoire due à l'hyperventilation avec une PaCO₂ autour de 31 mmHg (normes à 37–40 mmHg). Malgré l'hyperventilation, le pH reste à peu près stable du fait d'une excrétion urinaire accrue de bicarbonates, compensant l'alcalose gazeuse. Il y a donc un déficit basique de 3 à 4 mEq/L à cause d'une diminution du taux plasmatique de bicarbonates.

Une autre conséquence de l'hyperventilation est l'augmentation de la PaO₂ qui est supérieure à 100 mmHg pendant toute la grossesse.

Il y a peu de changement des électrolytes à part les bicarbonates. La natrémie diminue légèrement. La calcémie totale est un peu abaissée en rapport avec la diminution de l'albuminémie alors que la calcémie ionisée est inchangée.

Il existe une hypoprotidémie et une hypoalbuminémie en fin de grossesse (respectivement 60 g/L et 30 g/L) liée à l'hyperhydratation extracellulaire.

Les taux de $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β -globulines sont augmentés, le taux de γ -globulines est inchangé.

Le dosage de l' α -fœtoprotéine est évidemment augmenté à cause de la production fœtale et n'a donc aucun intérêt pour les diagnostics de cancérologie chez une femme enceinte.

La vitesse de sédimentation augmente à partir de 6 SA. Ainsi, sa mesure ne doit pas être réalisée pendant la grossesse ni le post-partum. La CRP n'est pas modifiée par la grossesse.

Modifications biochimiques

- Gaz du sang
 - PaO₂ ↑ PaCO₂ ↓ (pression alvéolaire)
 - P CO₂ artérielle ↓
 - pH à peu près stable
- Électrolytes : HCO₃⁻ ↓
- Protides totaux ↓
- Albumine ↓
- $\alpha 1$, $\alpha 2$, β -globulines ↑
- γ -globulines inchangées
- α -fœtoprotéine ↑
- Vitesse de sédimentation ↑
- CRP inchangée

Modifications immunologiques

- IgG ↓
- IgM et IgA stables
- Complément C3-C4 et CH50 ↑

Le taux d'IgG qui est normal en début de grossesse, baisse aux 2^e et 3^e trimestres, tandis que les taux d'IgM et IgA ne subissent que peu de variations. La diminution des IgG pourrait s'expliquer par l'hémodilution mais aussi par leur passage à travers le placenta, ce qui n'est pas le cas des IgM, ni des IgA. Les fractions C3-C4 et CH50 augmentent en fin de grossesse.

Modifications des fonctions hépatiques

- Phosphatases alcalines ↑
- Transaminases inchangées
- Gammaglutamyl transpeptidase inchangée
- Lactico-déshydrogénase (LDH) inchangée
- Lipasémie et amylasémie inchangées
- Acides biliaires totaux inchangés

Il n'y a pas de modification des fonctions hépatiques pendant la grossesse. Le dosage des phosphatases alcalines est augmenté du fait de la phosphatase alcaline placentaire. Le débit sanguin hépatique n'est pas augmenté malgré l'augmentation du débit cardiaque.

Modifications endocriniennes

- Stéroïdes sexuels
 - œstradiol ↑ ++
 - progestérone et 17-OHP ↑ ++
 - testostérone ↑ ++
- Prolactine ↑ ++
- Surrénales
 - cortisol ↑, cortisol libre ↑, transcortine (CBG, *corticosteroid binding globulin*) ↑
 - aldostérone ↑
- Thyroïde
 - TSH ↓ au 1^{er} trimestre puis inchangée
 - TBG ↑
 - T₄ totale ↑, T₄ libre inchangée en fait tendance à la baisse de la T₄ libre et augmentation progressive de la TSH
 - T₃ totale ↑, T₃ libre inchangée
 - Iodurie ↓
 - ↑ ++ : augmentation très importante de l'ordre de 10 fois ou plus

L'unité fœtoplacentaire sécrète une grande quantité d'hormones stéroïdes ou peptidiques qui modifient le fonctionnement des glandes endocriniennes maternelles. Les stéroïdes sexuel-

saugmentent (œstrogènes, progestérones et androgènes), ainsi que la prolactine et l'hormone placentaire lactogène. La synthèse des stéroïdes s'effectue à la fois dans les surrénales maternelles et fœtales. Le placenta ne synthétise pas les stéroïdes, mais il joue un rôle important dans leur métabolisme.

La *progestérone* s'élève au 1^{er} trimestre et atteint son maximum vers 32 SA.

Testostérone : elle augmente dès 15 jours après le pic de LH. Les taux de testostérone circulante sont de 100–150 ng/dL. Cela s'explique par l'augmentation de la *sex hormone binding protein* (SHBP) sous l'influence des œstrogènes. Son taux se normalise rapidement dans le post-partum.

Surrénales : la grossesse modifie profondément l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope maternel. L'hyperœstrogénie stimule la sécrétion de la transcortine (*corticosteroid binding globulin*), augmentant la production de cortisol libre (3 fois) et le taux de cortisol lié à la CBG. De ce fait, le taux de cortisol circulant et le cortisol libre urinaire augmentent pendant la grossesse pouvant atteindre des taux retrouvés dans le syndrome de Cushing. L'élévation du cortisol plasmatique atteint un pic entre le 1^{er} et le 2^e trimestre puis se stabilise en plateau au 3^e trimestre.

En fin de grossesse et en post-partum, les taux de cortisol plasmatiques et urinaires sont moins freinés par la dexaméthasone.

Aldostérone : le système rénine-angiotensine est activé dès le début de la grossesse. La sécrétion est à la fois maternelle (le chorion est une source abondante de rénine active et inactive), annexielle et fœtale dès 7 SA. La sécrétion est fortement stimulée lors de l'accouchement.

Thyroïde : l'hyperœstrogénie entraîne un taux plus que doublé de la protéine de transport, la TBG (*thyroxin binding protein*) pendant la grossesse et le post-partum. L'augmentation de la TBG accroît la liaison de T₄ et de T₃. La production hormonale thyroïdienne augmente d'au moins 40 % dès le 1^{er} mois, 75 % au 3^e mois. Il en résulte une augmentation de la concentration de la T₄ totale et à un moindre degré de la T₃ totale proche de 1,5 fois la normale, apparaissant dès le début de grossesse. En revanche, les concentrations de la T₄ libre et de la T₃ libre ne sont guère modifiées (tableau 1.3).

Tableau 1.3. Valeurs biologiques normales chez la femme enceinte.

	Femmes non enceintes	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Hématologie				
Hémoglobine (g/dL)*	12–15,8	11,6–13,9	9,7–14,8	9,5–15
Hématocrite (%)*	35,4–44,4	31–41	30–39	28–40
Volume globulaire moyen (fL)	79–93	81–93	82–97	81–99
Ferritine (µg/L) *	10–150	6–130	2–230	0–116
Plaquettes (G/L)	165–415	174–391	155–409	146–429
Globules blancs (×10 ³ /mm)	3,5–9,1	5,7–13,6	5,6–14,8	5,9–16,9
Polynucléaires neutrophiles (× 10 ³ /mm)	1,4–4,6	3,6–10,1	3,8–12,3	3,9–13,1
Lymphocytes (×10 ³ /mm)	0,7–4,6	1,1–3,6	0,9–3,9	1,0–3,6
Coagulation				
Facteur V (%)	50–150	75–95	72–96	60–88
Facteur VII (%)	50–150	100–146	95–153	149–211
Facteur VIII (%)	50–150	90–210	97–312	143–353
Facteur IX (%)	50–150	103–172	154–217	164–235
Facteur XI (%)	50–150	80–127	82–144	65–123
Facteur XII (%)	50–150	78–124	90–151	129–194
Fibrinogène (g/L)	2,33–4,96	2,44–5,1	2,91–5,38	3,73–6,14
Antithrombine III (%)	70–130	85–114	88–112	82–116
Protéine C (%)	70–130	78–121	83–133	67–135
Protéine S (%)	70–140	39–105	27–101	33–101
Facteur Willebrand (%)	75–125	–	–	121–260
D-dimères (µg/L)	220–740	50–950	320–1290	130–1 700
Biochimie				
Créatinine (µmol/L)	44,2–80	35–62	35–70	35–80
Urée mmol/L	2,5–7,2	2,5–4,6	1,1–4,6	1,1–3,9
Acide urique (µmol/L)	150–330	120–250	140–290	180–375
Albumine (g/L)	41–53	31–51	26–45	23–42
ALAT (U/L)	7–41	3–30	2–33	2–25
ASAT (U/L)	12–38	3–23	3–33	4–32
PAL (U/L)	33–96	17–88	25–126	38–229
GGT (U/L)	9–58	2–23	4–22	3–26
LDH (U/L)	115–221	78–433	80–447	82–524
Bilirubine totale (µmol/L)	5–22	2–7	2–14	2–19
Amylase (UI/L)	20–96	24–83	16–73	15–81
Acides biliaires (µmol/L)	0,3–4,8	0–4,9	0–9,1	0–11,3
Bicarbonates (mmol/L)	22–30	20–24	20–24	20–24

(Suite)

Tableau 1.3. Suite.

	Femmes non enceintes	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Hormones				
Cortisol (nmol/L)	0–690	190–525	275–1 160	331–1 380
TSH (mUI/L)	0,34–4,25	0,6–3,4	0,37–3,6	0,38–4,04
Thyroxin binding globulin (mg/dL)	1,3–3	1,8–3,2	2,8–4	2,6–4,2
Thyroxine (T4) totale (nmol/L)	69–151	84–130	97–133	81–125
T4 libre (pmol/L)	10,3–22	10,3–15,4	7,7–12,8	6,4–10,3
T3 totale (nmol/L)	12–20,7	15–23	18–26	19–25
T3 libre (pmol/L)	4–6	6–7	6–7	–
Aldostérone (ng/dL)	2–9	6–104	9–104	15–101
Médiateurs d'immunité				
C3 (g/L)	8,3–17,7	6,2–9,8	7,3–10,3	7,7–11,1
C4 (g/L)	1,6–4,7	1,8–3,6	1,8–3,4	2,2–3,2
IgA (g/L)	7–35	9,5–24	10–23	11–25
IgG (g/L)	70–170	98–126	81–113	67–99
IgM (g/L)	5–30	7–23	7–22	8–27
Stéroïdes				
Œstradiol (nmol/L)	< 0,07–1,6	0,7–9,2	4,7–26,6	12,8–24,7
Progestérone (nmol/L)	< 3–64	25–153	–	314–1 089
Prolactine (ng/mL)	0–20	36–213	110–330	137–372
Testostérone (ng/dL)	6–86	26–211	34–243	63–309
17-OH-progestérone (nmol/L)	0,6–10,6	5,2–28,5	5,2–28,5	15,5–84
Lipides				
Cholestérol total (g/L)	< 2	1,4–2,1	1,7–3	2,2–3,5
HDL (g/L)	0,4–0,6	0,4–0,78	0,52–0,87	0,48–0,87
LDL (g/L)	< 0,1	0,6–1,53	0,77–1,84	1,01–2,24
Triglycérides (g/L)	< 1,5	0,4–1,59	0,75–3,82	1,31–4,53
Biochimie cardiaque				
Atrial natriuretic peptide (ANP) (pg/mL)	–	–	28,1–70,1	–
Brain natriuretic peptide (BNP) (pg/mL)	< 167	–	13,5–29,5	–
Créatine kinase (UI/L)	39–238	27–83	25–75	13–101
Créatine kinase MB (UI/L)	< 6	–	–	1,8–2,4
Troponine I (ng/mL)	0–0,08	–	–	0–0,064
Gaz du sang				
pH	7,38–7,42	–	–	7,39–7,45
PO ₂ (mmHg)	90–100	93–100	90–98	92–107
PCO ₂ (mmHg)	38–42	–	–	25–33
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22–26	–	–	16–22

* comprend les femmes ayant été supplémenté en fer.

La TSH s'abaisse au 1^{er} trimestre du fait de son homologie structurale avec l'hCG qui développe un effet thyroïdostimulant. En pratique, une diminution de la TSH s'observe en début de grossesse chez 10 à 20 % des femmes enceintes euthyroïdiennes. Il ne faut alors pas méconnaître une hyperthyroïdie qui se traduirait par l'augmentation de la fraction libre de la T4 et de la T3.

Les besoins en iode augmentent pendant la grossesse pour faire face aux productions d'hormones thyroïdiennes maternelles et fœtales. L'iodurie reflète l'apport quotidien en iode. L'apport en iode doit dépasser 175 à 200 µg par jour pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle et fœtale satisfaisante.

Métabolisme des hydrates de carbone et lipides

Les changements métaboliques de la grossesse favorisent la mobilisation des glucides vers le fœtus en développement. Les grandes caractéristiques chez la mère sont l'insulinorésistance, la lipolyse et le jeûne accéléré.

- Glycémie à jeun ↓ dès le 1^{er} trimestre
- En post-prandial, pic glycémique puis chute rapide, à partir du 2^e trimestre
- Lipides totaux, triglycérides, cholestérol, acides gras libres ↑

Glycémie : au cours du 1^{er} trimestre, il existe une nette augmentation de la sensibilité à l'insuline, faisant diminuer les glycémies maternelles de 10 % à la fin du 1^{er} trimestre. Au fil du 2^e trimestre, apparaît une insulinorésistance provoquant une augmentation des glycémies post-prandiales. Le phénomène de jeûne accéléré entraîne l'apparition d'une cétose de jeûne fréquente le matin.

L'élévation des concentrations lipidiques, notamment aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, correspond à une adaptation physiologique de l'organisme maternel, afin de couvrir les besoins du fœtus et d'accumuler de l'énergie en vue de la lactation.

Triglycérides : les concentrations plasmatiques de triglycérides sont 2 à 3 fois supérieures aux concentrations pré-gestationnelles. Le maximum

est atteint au 3^e trimestre de grossesse (en moyenne 2,85 g/L) et le retour aux concentrations pré-grossesses s'effectue, en général, six semaines après la délivrance. Ces modifications sont directement en rapport avec une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité, transporteurs des triglycérides endogènes. Une forte corrélation a été établie entre triglycérides plasmatiques et œstrogènes.

Cholestérol : les concentrations plasmatiques de cholestérol subissent des variations moindres : elles sont en augmentation de 50 à 60 % par rapport à la période pré-grossesse dues à l'augmentation des lipoprotéines de très basse et de basse densité, sous l'effet stimulant des œstrogènes.

L'hormone placentaire lactogène, synthétisée par le placenta, est responsable d'un accroissement de la lipolyse tissulaire caractéristique de la deuxième moitié de la grossesse, augmentant ainsi le taux d'acide gras libres.

Modifications cardiaques

Sur le plan cardiaque, la grossesse s'accompagne surtout de modifications hémodynamiques, notamment par augmentation du débit cardiaque. Les modifications biologiques sont peu importantes. D'autre part, ces examens ne sont pas prescrits en routine.

- ANP : peptide natriurétique atrial ↓
- BNP : peptide natriurétique cérébral ↓
- D-dimères ↑
- Troponine : inchangé
- CPK, CPK-MB ↑ pendant le travail

Le système des peptides natriurétiques se compose du peptide natriurétique auriculaire (ANP), synthétisé dans l'oreillette, et de quatre autres peptides similaires, dont le peptide natriurétique cérébral (BNP), synthétisé sous forme de précurseur (Pro-BNP) dans le ventricule, qui augmentent en cas de distension de la paroi ventriculaire. Les dosages de BNP et NT-proBNP sont utiles pour éliminer ou affirmer une composante cardiaque devant une dyspnée aiguë. La concentration de peptides natriurétiques chez les femmes présentant une grossesse normale est nettement plus basse que chez les témoins non enceintes.

Le taux de *D*-dimères augmente d'environ 100 ng/mL par mois de grossesse. Ainsi, dans une suspicion de thrombose profonde, il est toujours positif et n'a donc d'intérêt que si le taux est très faible, pour exclure le diagnostic.

Les *troponines I et T* sont des protéines qui interviennent dans la contraction musculaire cardiaque et sont libérées en cas de nécrose tissulaire. Leur taux n'est pas modifié par la grossesse.

Les *CPK* peuvent augmenter pendant le travail et cette élévation peut persister 24 heures après la délivrance. Elle n'excède pas en principe 480 unités/L (N : 80 U/L). L'élévation des *CPK MM* est attribuée à l'effort musculaire, à la pression des masses musculaires sur la table gynécologique ou à la césarienne. Les *CPK BB* peuvent

provenir du myomètre et/ou du placenta où elles sont prédominantes. Les *CPK MB* augmentent également, témoignant d'une agression myocardique certaine. Une élévation modérée des *CPK* et de la fraction *MB* ne peut donc pas être utilisée comme seul critère d'infarctus myocardique dans la période néonatale.

Bibliographie

- Pierre F, Bertrand J. Obstétrique. In : Collection Mémento. 2^e édition. Paris : Maloine ; 2009.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer L, Cunningham F. Pregnancy and Laboratory Studies : A Reference Table for Clinicians. *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 1326–31.
- Letombe B, Cotteau-Jonard S, Robin G. Endocrinologie en gynécologie obstétrique. Paris : Elsevier-Masson ; 2012.

1.3. Prise en charge anesthésique

N. Merbai, S. Nebout, J. Filippova, H. Keita

Points clés

- Une bonne connaissance et une prise en compte des adaptations physiologiques, anatomiques et pharmacologiques liées à la grossesse sont indispensables à la sécurité maternelle.
- La femme enceinte doit être considérée comme une patiente avec « estomac plein » dès 16 semaines d'aménorrhée.
- Les besoins anesthésiques sont significativement diminués chez la femme enceinte quelle que soit la voie d'administration.
- Pour la femme enceinte, le risque associé à l'anesthésie générale est supérieur à celui associé à l'anesthésie locorégionale.

La sécurité maternelle passe par une bonne connaissance et une prise en compte des adaptations physiologiques, anatomiques et pharmacologiques liées à la grossesse [1]. Celle du fœtus passe par une prise en compte des risques tératogènes, prédominant au 1^{er} trimestre de la grossesse, mais également du risque d'hypoxie fœtale, de fausses couches ou d'accouchements prématurés.

Modifications physiologiques et anatomiques de la grossesse et implications anesthésiques [2]

Modifications de l'appareil circulatoire

Sous l'influence de l'imprégnation œstrogénique, le débit cardiaque augmente de 40 % environ en lien avec l'augmentation de l'inotropisme, du volume d'éjection systolique de l'ordre de 10 à 15 mL et de la fréquence cardiaque de 10 à 15 battements par minute [3]. Sur le plan anatomique, il existe une augmentation adaptée du ventricule gauche [3].

Le volume plasmatique augmente de 1 250 mL en moyenne et n'est pas corrélé à l'augmentation de la masse érythrocytaire qui varie de 240 à 400 mL. Il en résulte une hémodilution relative responsable de l'anémie physiologique de la grossesse. De même, le taux de protéides baisse de 10 g/L en moyenne, en majeure partie aux dépens de l'albuminémie avec une chute de la pression oncotique du plasma qui passe de 28 à 22 mmHg

en fin de grossesse [3]. Cette augmentation du volume plasmatique est due à une rétention hydrosodée sous l'influence de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'élévation de toutes les composantes du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hyperœstrogénisme qui a un rôle antinatriurétique rénal direct ainsi que l'augmentation de la production hépatique de rénine. Le décubitus a un rôle également puissamment antinatriurétique en cours de grossesse [3]. Le volume extracellulaire augmente dans ses deux composantes, plasmatique et interstitielle, mais avec un rapport volume plasmatique/volume interstitiel qui s'accroît [3].

Sous l'effet de la progestérone, les résistances vasculaires artérielles périphériques diminuent considérablement, jusqu'à 33 % de leur valeur de base. Cela est responsable d'une diminution de la pression artérielle, plus marquée sur sa composante diastolique induisant ainsi un élargissement de la différentielle, alors même que le débit cardiaque et la volémie sont augmentés. En décubitus dorsal, la compression cave exercée par l'utérus gravide est responsable d'une baisse du retour veineux avec défaut de remplissage des cavités droites, symptomatique chez environ 10 % des patientes à termes, qui présentent alors des malaises, lipothymies ou syncopes [4] et pouvant aller jusqu'au désamorçage de la pompe cardiaque [5]. Ce dernier point associé à l'augmentation de la consommation d'oxygène au cours de l'accouchement peut être responsable d'une baisse rapide de la pression artérielle et de la saturation en oxygène au cours de l'induction de l'anesthésie générale. Un positionnement adéquat avec un déplacement à gauche de l'utérus gravide est recommandé pour éviter l'hypotension du syndrome aorto-cave et ce dès le 2^e trimestre. Les valeurs de fréquence cardiaque et de débit cardiaque reviennent au niveau pré-partum dès la fin de la première heure après l'expulsion, la pression artérielle et le volume d'éjection systolique font de même dans les 24 heures. En revanche, l'adaptation circulatoire gestationnelle n'est résolutive que très progressivement, en 12 à 24 semaines selon les paramètres [6].

Modifications de l'appareil respiratoire

Les modifications anatomiques respiratoires associent un élargissement du thorax avec élévation des côtes inférieures et augmentation de l'angle sous-costal.

Les modifications ventilatoires en cours de grossesse sont marquées par une augmentation progressive de la ventilation minute, jusqu'à 40 % par augmentation du volume courant, alors que de la fréquence ventilatoire reste sensiblement la même à 14–15 cycles par minute. Il existe une diminution importante de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) de 500 mL environ. La diminution de la CRF raccourcit certes le temps de dénitrogénéation et permet une pré-oxygénation plus rapide à l'induction en urgence, mais elle raccourcit également considérablement le temps d'apnée et donc la marge de sécurité fournie pour la gestion des voies aériennes à l'induction de l'anesthésie générale.

Ce temps d'apnée particulièrement court ainsi que le fait que la parturiente doit être considérée à « estomac plein » imposent la réalisation d'une induction à séquence rapide associant un hypnotique à la succinylcholine, avec réalisation d'une manœuvre de Sellick [7].

La rétention hydrosodée est responsable d'un œdème muqueux. Ce phénomène semble d'autant plus important qu'il existe une hypertension artérielle gravidique ou une pré-éclampsie. La littérature médicale compte un grand nombre de descriptions de cas d'intubation difficile (ID) [8–11], voire impossible [12] ou d'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) à l'extubation [10, 13, 14] en lien avec cette infiltration œdémateuse pharyngo-laryngée. Cette réduction du diamètre de la filière laryngée fait classiquement recommander l'usage de sonde de petit diamètre chez la femme enceinte (6–6,5 mm) [15]. De plus, il s'accompagne d'une hyperhémie qui rend toute manipulation des voies aériennes supérieures à risque de saignement, ce qui peut compromettre la visualisation en cours de geste.

Modifications de l'appareil digestif

Le fonctionnement global de l'appareil digestif est ralenti au cours de la grossesse, du fait de l'action de la progestérone sur les muscles lisses [3]. L'utérus gravide refoule l'estomac et le duodénum. Il existe une baisse du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et une augmentation de la fréquence du reflux gastro-œsophagien [16]. La sécrétion gastrique est accrue. Concernant la vidange gastrique, bien que des données contradictoires existent dans la littérature [17], il ne semble pas exister de ralentissement de la

vidange gastrique quel que soit l'âge de la grossesse [18, 19]. Au cours du travail obstétrical en revanche, ce ralentissement de la vidange gastrique est observé [18]. L'ensemble de ces éléments contribue à considérer que la femme enceinte se présente comme une patiente avec «estomac plein» dès 16 semaines d'aménorrhée (SA).

La prévention de l'inhalation pulmonaire de liquide gastrique est recommandée en obstétrique [7, 15]. Ce sujet fait l'objet d'une revue de la Cochrane database [20]. Lorsqu'un seul agent est utilisé, les antiacides sont supérieurs aux anti-H2 qui sont supérieurs aux inhibiteurs de la pompe à proton pour réduire le pH gastrique à l'induction. La forme combinée antiacide anti-H2 est supérieure aux antiacides utilisés seuls [20].

Autres modifications physiologiques

La grossesse est à l'origine d'une d'hypercoagulabilité avec une augmentation de la plupart des facteurs de la coagulation. Cet état d'hypercoagulabilité place la femme enceinte dans un risque plus élevé de complications thromboemboliques. Selon le contexte, des mesures de prophylaxie adéquate devront être prises.

Modifications pharmacologiques de la grossesse et implications anesthésiques

Les besoins anesthésiques sont significativement diminués chez la femme enceinte quelle que soit la voie d'administration [21–24].

Ceci s'explique par des phénomènes hormonaux mais également par les effets mécaniques de l'utérus gravide [25, 26]. Les curares non dépolarisants ont une durée d'action prolongée alors que celle des curares dépolarisants n'est pas modifiée par la grossesse [27, 28].

Risques fœtaux et anesthésie

Les données sur les risques fœtaux liés à l'anesthésie au cours de la grossesse font l'objet de controverses dans la littérature [29, 30]. Les risques tératogènes sont prédominants au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Tous les agents anesthésiques à un degré plus ou moins important affectent les signaux intra et intercellulaires et ont des effets démontrés sur la mitose cellulaire et la synthèse de l'ADN [31]. Ces systèmes de signalisation intracellulaires étant largement impliqués dans la différenciation cellulaire et l'organogenèse, les agents anesthésiques sont donc en théorie tous potentiellement tératogènes. Pour autant, le risque tératogène est déterminé par d'autres paramètres comme la dose administrée, la durée d'administration et le moment de l'administration par rapport au terme de la grossesse. En raison des limites éthiques et également des contraintes méthodologiques secondaires au nombre très important de femmes enceintes à inclure pour déterminer les risques fœtaux de l'anesthésie, les études prospectives ne sont pas réalisables. De fait, la plupart des données disponibles proviennent d'études animales, de cas ou de petites séries sur des expositions accidentelles de femmes enceintes ou encore de registres. Si la plupart des agents anesthésiques ont été décrits comme étant tératogènes chez plusieurs espèces animales, et ce à forte concentration ou après une administration directe au fœtus, ces agents sont sans risque dans les conditions d'utilisation clinique.

La prévention de l'hypoxie fœtale pendant la chirurgie et l'anesthésie sera un élément déterminant de la prise en charge pour limiter le risque fœtal. Pour cela, le maintien d'une oxygénation et d'une hémodynamique maternelle satisfaisante sera une priorité. La prévention des épisodes d'hypoxie, d'hypers- ou d'hypocapnie, d'hypotension maternelle ou d'hypertonie utérine sera indispensable. Ces précautions sont très certainement plus importantes que la problématique de la tératogénicité des agents anesthésiques. Le maintien d'une pression artérielle systémique maternelle normale est d'une importance primordial en raison de la dépendance passive de la circulation utéroplacentaire. En situation normale, les artères spiralées sont dilatées au maximum. De fait, une réduction de la pression artérielle maternelle est responsable d'une baisse du débit sanguin utéroplacentaire et d'une asphyxie fœtale. En dehors des cas d'insuffisance rénale ou de pathologie cardiaque maternelle sévère, un remplissage vasculaire est adapté pour traiter cette situation. De même, le recours aux vasopresseurs pour contrôler la pression artérielle maternelle, que se soit avec l'éphédrine ou la néosynéphrine, est recommandé et sécuritaire au cours de la grossesse [32].

Choix de la technique anesthésique

Chez la femme enceinte, le risque associé à l'anesthésie générale est supérieur à celui associé à l'anesthésie locorégionale [33, 34]. Ceci explique qu'il faille privilégier les techniques d'anesthésie locorégionale [7, 15]. Les indications de l'anesthésie générale se réduisent aux échecs, aux contre-indications à l'anesthésie locorégionale ou aux situations d'extrême urgence nécessitant un délai anesthésie-extraction fœtale le plus court possible [7, 15].

Conclusion

En raison des modifications physiologiques, anatomiques et pharmacologiques induites par la grossesse, à chaque fois que cela est possible, les techniques d'anesthésie locorégionales sont à privilégier chez la femme enceinte. Néanmoins, si une anesthésie générale doit être réalisée, une induction séquence rapide est requise avec une préoxygénation adéquate, le maintien d'une pression cricoidienne, l'administration de curares d'action rapide (de préférence la succinylcholine) et une intubation orotrachéale. Tous les agents anesthésiques peuvent être utilisés en l'absence de risque tératogène ou toxique démontré pour le fœtus humain. L'hypoxie, l'hypercapnie et l'hypocapnie doivent être évitées. L'hypotension maternelle doit être prise en charge de manière agressive par le remplissage vasculaire et l'administration de néosynéphrine ou d'éphédrine.

Références

- [1] Van De Velde M, De Buck F. Anesthesia for non-obstetric surgery in the pregnant patient. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73 : 235-40.
- [2] Boutonnet M, Faitot V, Keita H. Airway management in obstetrics. *Ann Fr Anest Réanim* 2011; 30 : 651-64.
- [3] Fournie A, Laffitte A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. In : *Gynécologie/Obstétrique. Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), 1999. p. 8, 5-008-A-10.
- [4] Conklin KA. Maternal physiologic considerations during pregnancy and delivery. In : Van Zundert A, Ostheimer GW, editors. *Pain relief and anesthesia in*

- obstetrics*. New York : Churchill Livingstone; 1996. p. 61-88.
- [5] Kerr MG. The Mechanical Effects of the Gravid Uterus in Late Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1965; 72 : 513-29.
- [6] Clark SL, Cotton DB, Pivarnik JM, et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 : 883-7.
- [7] Wee MY, Brown H, Reynolds F. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections : implications for the anaesthetist. *Intern J Obstet Anest* 2005; 14 : 147-58.
- [8] Dobb G. Laryngeal oedema complicating obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1978; 33 : 839-40.
- [9] Heller PJ, Scheider EP, Marx GF. Pharyngolaryngeal edema as a presenting symptom in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1983; 62 : 523-5.
- [10] Jouppila R, Jouppila P, Hollmen A. Laryngeal oedema as an obstetric anaesthesia complication : case reports. *Acta Anaesth Scand* 1980; 24 : 97-8.
- [11] Spotoff H, Christensen P. Laryngeal oedema accompanying weight gain in pregnancy. *Anaesthesia* 1981; 36 : 71.
- [12] Brock-Utne JG, Downing JW, Seedat F. Laryngeal oedema associated with pre-eclamptic toxemia. *Anaesthesia* 1977; 32 : 556-8.
- [13] Hein HA. Cardiorespiratory arrest with laryngeal oedema in pregnancy-induced hypertension. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31 : 210-2.
- [14] Rocke DA, Scoones GP. Rapidly progressive laryngeal oedema associated with pregnancy-aggravated hypertension. *Anaesthesia* 1992; 47 : 141-3.
- [15] Practice guidelines for obstetric anesthesia : an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106 : 843-63.
- [16] Vanner RG, Goodman NW. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy at term and after delivery. *Anaesthesia* 1989; 44 : 808-11.
- [17] Levy DM, Williams OA, Magides AD, Reilly CS. Gastric emptying is delayed at 8-12 weeks' gestation. *Br J Anaesth* 1994; 73 : 237-8.
- [18] O'Sullivan GM, Sutton AJ, Thompson SA, Carrie LE, Bullingham RE. Noninvasive measurement of gastric emptying in obstetric patients. *Anesth Analg* 1987; 66 : 505-11.
- [19] Whitehead EM, Smith M, Dean Y, O'Sullivan G. An evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. *Anaesthesia* 1993; 48 : 53-7.
- [20] Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK, Gyte GM, Brown HC, Thomas J. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database System Rev* (Online) : CD004943.
- [21] Gin T, Chan MT. Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 1994; 81 : 829-32.

- [22] Strout CD, Nahrwold ML. Halothane requirement during pregnancy and lactation in rats. *Anesthesiology* 1981; 55 : 322-3.
- [23] Gin T, Mainland P, Chan MT, Short TG. Decreased thiopental requirements in early pregnancy. *Anesthesiology* 1997; 86 : 73-8.
- [24] Datta S, Migliozi RP, Flanagan HL, Krieger NR. Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits. *Anesth Analg* 1989; 68 : 46-50.
- [25] Datta S, Lambert DH, Gregus J, Gissen AJ, Covino BG. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy. *Anesth Analg* 1983; 62 : 1070-2.
- [26] Fagraeus L, Urban BJ, Bromage PR. Spread of epidural analgesia in early pregnancy. *Anesthesiology* 1983; 58 : 184-7.
- [27] Khuenl-Brady KS, Koller J, Mair P, Puhlinger F, Mitterschiffthaler G. Comparison of vecuronium- and atracurium-induced neuromuscular blockade in postpartum and nonpregnant patients. *Anesth Analg* 1991; 72 : 110-3.
- [28] Puhlinger FK, Sparr HJ, Mitterschiffthaler G, Agoston S, Benzer A. Extended duration of action of rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg* 1997; 84 : 352-4.
- [29] Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64 : 790-4.
- [30] Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy : a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 : 1178-85.
- [31] Langmoen IA, Larsen M, Berg-Johnsen J. Volatile anaesthetics : cellular mechanisms of action. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12 : 51-8.
- [32] Ngan Kee WD, Khaw KS. Vasopressors in obstetrics : what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19 : 238-43.
- [33] Cooper GM, McClure JH. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom : Chapter 9 : Anaesthesia. *Br J Anaesthesia* 2005; 94 : 417-23.
- [34] Hawkins JL. Anesthesia-related maternal mortality. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46 : 679-87.

PLAN DU CHAPITRE

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Risques pour la mère, pour la grossesse et pour le fœtus

Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La

Conduite à tenir pratique

Traitement

Traitement du lupus

Présence d'un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB

Présence d'une biologie ou d'un syndrome des antiphospholipides

Accouchement

Suivi en post-partum

Quand rechercher une biologie antiphospholipides chez une femme enceinte ?

Manifestations obstétricales du syndrome des antiphospholipides

Fausses couches spontanées précoces répétées

(< 10 SA) et morts fœtales

Pré-éclampsie

HELLP syndrome

Retard de croissance intra-utérin, prématurité

Thrombose maternelle, syndrome catastrophique des antiphospholipides

Infertilité

Facteurs pronostiques obstétricaux

Facteurs cliniques

Facteurs biologiques

Facteurs échographiques

Traitement

Traitement en cas d'antécédent de FCS à répétition

Traitement en cas d'antécédent de mort fœtale,

de pré-éclampsie ou d'hématome rétroplacentaire

Traitement en cas d'antécédent de thrombose

Traitement chez les femmes ayant une biologie

antiphospholipides isolée

Gestion du péri-partum en cas de SAPL thrombotique

Surveillance

Conclusion

Données générales

Impact de la PR sur la grossesse

Impact de la grossesse sur la PR

Avis préconceptionnel

Suivi et traitement pendant la grossesse

Post-partum

Données générales

Impact du syndrome de Gougerot-Sjögren sur la grossesse

Impact de la grossesse sur le syndrome de Gougerot-Sjögren

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Post-partum

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel et suivi de grossesse

Risques et conséquences de la MB sur la grossesse (mère et fœtus) et vice versa

Traitement

Particularités du suivi obstétrical et de l'accouchement

Suivi en post-partum

Influence de la grossesse sur la myasthénie

Influence de la myasthénie sur le fœtus, l'accouchement, le nouveau-né, l'allaitement

Le fœtus

L'accouchement

Le nouveau-né

L'allaitement

Conséquences du traitement

Conclusion

Présentation de la pathologie

Critères diagnostiques

Atteintes cliniques

Phénomène de Raynaud

Manifestations cutanées

Manifestations pulmonaires

Manifestations digestives

Atteinte cardiaque

Atteinte rénale

Fertilité

Avis conceptionnel

Effets de la sclérodémie systémique sur la grossesse

Fausses couches et avortements spontanés

Prématurité

Retard de croissance fœtale

Nouveau-nés de faible poids

Pathologie placentaire

Autres complications

Effets de la grossesse sur la sclérodémie systémique

Atteintes cutanées, microcirculatoires, digestives,

cardiaques et pulmonaires

Hypertension artérielle pulmonaire

Crise rénale sclérodémique

Prise en charge de la grossesse

Rôle du médecin spécialiste de la SSc

Rôle de l'obstétricien spécialisé

Rôle de l'anesthésiste

Suivi en post-partum

2.1. Lupus érythémateux disséminé

G. Guettrot-Imbert, V. Le Guern, V. Tsatsaris, N. Costedoat-Chalumeau

Points clés

- La grossesse chez une patiente lupique doit être planifiée. La consultation préconceptionnelle permet d'évaluer les contre-indications éventuelles et les risques selon le profil clinique et biologique de la patiente. Elle permet d'adapter le traitement.
- La grossesse est une période à risque de poussée lupique, en particulier rénale. Elle doit être débutée à distance d'une poussée, dans un délai minimum de 6 à 12 mois, notamment en cas d'atteinte rénale préexistante.
- Une surveillance régulière permet un dépistage précoce d'une éventuelle poussée et donc une prise en charge thérapeutique plus rapide.
- La présence d'une biologie antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anti- β 2GP1, anticoagulant circulant, dissociation TPHA-VDRL) doit être connue avant la conception, et le traitement (aspirine, HBPM) adapté selon le type d'anticorps et les antécédents. Un doppler mensuel des artères ombilicale et utérines sera réalisé dès 20 SA.
- La présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB est associée à un risque de bloc auriculo-ventriculaire complet congénital justifiant la surveillance de l'échographie cardiaque fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA voire toutes les semaines en cas d'antécédent de BAV ou de lupus néonatal cutané dans la fratrie.
- Un électrocardiogramme doit être réalisé chez tout nouveau-né de mère porteuse d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB.

Le lupus systémique (LS) est une maladie auto-immune qui atteint principalement la femme jeune en âge de procréer. La grossesse, via l'hyperestrogénie physiologique, peut influencer l'activité du lupus et être responsable de complications maternelles et fœtales. Sa prise en charge optimale nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants (médecin interniste ou rhumatologue, obstétricien, anesthésiste et pédiatre).

Présentation de la pathologie

La prévalence de cette maladie rare est estimée à 40/100 000. Le tableau clinique très polymorphe peut comporter des manifestations dermatologiques, rhumatologiques, rénales, neurologiques, psychiatriques, pleurales et/ou péricardiques. Les anomalies biologiques sont dominées par la présence d'une hypocomplémentémie, de facteurs anti-nucléaires, d'anticorps anti-ADN double brin et/ou anti-nucléosomes. Son évolution se caractérise par une succession de poussées et de périodes de rémission, de durée et de qualité variables. La mortalité est actuellement estimée à 8 % à 10 ans. La surveillance biologique comporte des examens usuels dont la recherche régulière d'une protéinurie et/ou d'une hématurie, mais également des dosages répétés du complément et des anticorps anti-ADN double brin.

La prise en charge thérapeutique est optimisée par une éducation des patients, une photoprotection stricte et l'utilisation d'une contraception adaptée. Les traitements médicamenteux sont adaptés à l'activité et à la gravité de la maladie. Il s'agit principalement des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine essentiellement), des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

Avis préconceptionnel

La programmation de la grossesse réduit le risque de complications maternelles et fœtales, contribuant notamment à la diminution des pertes fœtales et de la prématurité [1]. La consultation préconceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications à la grossesse : poussée lupique actuelle ou récente, hypertension artérielle pulmonaire, hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, valvulopathie mal tolérée, insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection inférieure à 30 %. Une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min n'est pas une contre-indication absolue, la possibilité d'une grossesse devant être discutée avec les néphrologues [2].

Les modalités du traitement et du suivi multidisciplinaire sont définies en fonction des risques potentiels pour le fœtus et pour la mère. Ces risques sont essentiellement déterminés par l'histoire clinique médicale et obstétricale de la patiente, son profil biologique et immunologique. Les principaux facteurs de risques sont : la notion de complications obstétricales antérieures, une poussée de moins de 6 mois, la nécessité d'une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour, une insuffisance d'organe (cardiaque, rénale, pulmonaire en particulier), une hypertension artérielle, une biologie antiphospholipides ou un syndrome des antiphospholipides (SAPL, voir le chapitre correspondant), en particulier s'il existe un antécédent de thrombose, un anticorps anti-SSA ou anti-SSB.

Si la grossesse peut être envisagée, les médicaments déconseillés ou interdits pendant la grossesse sont arrêtés et remplacés si besoin. Les informations sur les précautions d'emploi des différents traitements pendant la grossesse et l'allaitement sont disponibles sur le site du CRAT [3].

Une supplémentation en folates est indispensable en cas de traitement antérieur par méthotrexate ou d'anémie hémolytique même compensée, afin de diminuer le risque d'anomalie de fermeture du tube neural. La fonction thyroïdienne doit être évaluée.

Le [tableau 2.1](#) synthétise les examens qui peuvent être demandés lors de cette consultation.

Tableau 2.1. Évaluation biologique lors de la consultation préconceptionnelle.

NFS
TCA
Anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine et anti-β2GP1, TPHA-VDRL
Transaminases
Créatinine
Sédiment urinaire : leucocyturie, hématurie
Ratio protéinurie/créatinurie ou protéinurie des 24 h
Anticorps anti-ADN natifs, complément (fraction C3)
Anticorps anti-SSA et anti-SSB
TSH, anticorps antithyroperoxydase
Sérologies VIH, VHB, toxoplasmose et rubéole

Risques pour la mère, pour la grossesse et pour le fœtus

Trois types de risque sont à considérer : le risque lié au lupus, celui lié à l'éventuelle présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB et enfin celui lié à la présence d'anticorps antiphospholipides [4]. Ce dernier point est traité dans le chapitre correspondant.

Un lupus actif en début de grossesse augmente très nettement le risque de poussée en cours de grossesse et expose à une augmentation de la mortalité fœtale et périnatale (risque multiplié par trois) [5–7]. Les taux de prématurité (surtout induite) et de retard de croissance in utero (RCIU) sont également plus importants [5]. Par ailleurs, les corticoïdes introduits ou augmentés en cours de grossesse en raison d'une poussée génèrent également des risques de complication.

Les patientes avec un antécédent de néphropathie lupique sont à plus haut risque de poussée au cours de la grossesse [8] et justifient une surveillance étroite. Elles ont notamment un risque plus élevé de développer une HTA ou une pré-éclampsie [8].

Le risque de poussée de la maladie est quasiment identique quelque soit le trimestre de la grossesse et persiste au cours du post-partum [5]. Si les manifestations articulaires sont moins fréquentes, les manifestations rénales sont plus fréquentes et plus sévères.

À côté du risque de poussée rénale, la grossesse, du fait d'une augmentation importante du débit cardiaque, peut accélérer la dégradation de la fonction rénale, particulièrement chez les patientes avec antécédent de néphrite lupique. Ceci est encore plus vrai lorsqu'il existe une insuffisance rénale séquellaire [8]. Par ailleurs, une insuffisance rénale chronique expose en elle-même au risque de pertes fœtales précoces ou tardives, de RCIU [9] et de prématurité [8].

Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La

La présence d'anticorps maternels anti-SSA/Ro et anti-SSB/La peut être responsable d'un « lupus néonatal » chez le fœtus ou le nouveau-né. Sa gravité est liée à l'atteinte cardiaque, la plus fréquente étant le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAV) survenant sur cœur sain et défini par un

diagnostic in utero ou pendant le premier mois de vie. Le risque de survenue est de 1 à 2 % chez les femmes avec anti-SSA et/ou anti-SSB en l'absence d'antécédent. Il est de l'ordre de 17 % en cas d'antécédent de BAV dans la fratrie [10, 11]. Ce trouble de la conduction cardiaque fœtal est le plus souvent découvert entre 20 et 24 SA au cours d'une échographie systématique ou du fait de la découverte d'une bradycardie fœtale à l'auscultation. Il est le plus souvent complet et irréversible, parfois du premier ou second degré ou spontanément réversible [12]. La mortalité est évaluée à 17 %, dont un tiers in utero [10]. La présence d'une anasarque ou d'une fibroélastose endomyocardique est un facteur de risque de décès. Soixante pour cent des enfants atteints nécessitent l'implantation d'un pacemaker au cours de la période néonatale [10]. Des fibroélastoses endomyocardiques sans BAV associé ont également été rapportées. Leur pronostic est bon à moyen terme en l'absence d'atteinte étendue du ventricule gauche [13] et la corticothérapie ne semble pas efficace [13, 14]. Cette fibroélastose endomyocardique est possiblement un élément déterminant dans la survenue de cardiomyopathies tardives chez certains enfants issus de mères avec anticorps anti-SSA [11, 15]. Comme pour le BAV, la fibroélastose endomyocardique peut être le motif de découverte des anticorps chez la mère, qu'elle soit symptomatique ou non.

D'autres manifestations sont décrites : l'atteinte cutanée du lupus néonatal touche généralement les zones photoexposées, l'atteinte péri-oculaire étant fréquente. Les lésions guérissent spontanément sans séquelles dans les trois quarts des cas ou laissent un trouble de la pigmentation.

Il existe exceptionnellement des manifestations hématologiques, hépatiques et neurologiques. Un observatoire français des lupus néonataux a été institué sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne (contact : nathalie.costedoat@gmail.com).

Conduite à tenir pratique

Le suivi de la grossesse doit être multidisciplinaire. Il comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière (tableau 2.2). Cette surveillance est généralement mensuelle voire plus rapprochée en fin de grossesse.

Tableau 2.2. Surveillance d'une grossesse lupique.

Clinique	Poids, PA, BU +++
	HTA : PAS $\geq$ 140 ou PAD $\geq$ 90 mmHg
	Articulations
	Lésions cutanées
	Ulcérations buccales
	Alopécie
	Œdèmes des membres inférieurs
	Douleurs thoraciques, barre épigastrique
	Céphalées, acouphènes, phosphènes
Biologie	NFS plaquettes
	Créatininémie
	Uricémie
	Transaminases
	Haptoglobine
	Protéinurie
	C3 (voire CH50, C4)
	Anticorps anti-ADN
	Glycémie en particulier si corticothérapie
Échographie	Échographie fœtale trimestrielle
	Si anticorps antiphospholipides ou autre situation à risque de RCIU ou de pré-éclampsie : doppler utérin à 20 SA à répéter mensuellement si anomalie
	Si anticorps anti-SSA : échographie cardiaque fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA (toutes les semaines si antécédents de BAV ou autre manifestation de lupus néonatal)

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, C3 : fraction C3 du complément, PA : pression artérielle, BU : bandelette urinaire, HTA : hypertension artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, RCIU : retard de croissance in utero, SA : semaines d'aménorrhée.

On recherchera systématiquement des signes évocateurs de poussée lupique, de pré-éclampsie ou de syndrome HELLP. Les signes d'activité lupique sont parfois difficiles à reconnaître : une asthénie, une alopécie, des douleurs articulaires modérées, un érythème malaire ou palmaire, un syndrome du canal carpien peuvent

être observés physiologiquement au cours d'une grossesse. Des échelles d'activité du lupus ont été adaptées à la situation de la grossesse (SLEPDAI) [16].

Les prélèvements biologiques recherchent une activité de la maladie lupique (hypocomplémentémie, taux élevé d'anticorps anti-ADN natif) et des stigmates biologiques de syndrome HELLP. Il peut être difficile de différencier une poussée rénale d'une pré-éclampsie, ces deux complications pouvant coexister. Il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à la biopsie rénale lorsque le stade de la grossesse ne permet pas d'envisager un déclenchement sereinement.

La survenue d'une thrombopénie doit faire évoquer la survenue d'un syndrome HELLP, d'autant plus qu'il existe une biologie antiphospholipides associée. Les diagnostics différentiels sont nombreux (voir le chapitre 10) : stéatose hépatique aiguë gravidique, purpura thrombopénique immunologique, infections, microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), médicaments, carence vitaminique (B12 notamment). La survenue d'un purpura thrombopénique immunologique est toujours possible. La thrombopénie gestationnelle est la cause la plus fréquente de thrombopénie au cours de la grossesse mais reste un diagnostic d'exclusion dans le contexte du lupus [17].

La surveillance échographique repose sur les trois échographies trimestrielles recommandées en France. Une analyse de la croissance fœtale et des dopplers ombilicaux et utérins sera réalisée de façon mensuelle à partir du 4^e mois, notamment chez les patientes ayant une biologie antiphospholipide ou un SAPL. Des stigmates d'insuffisance placentaire seront recherchés : diminution du volume du liquide amniotique, retard de croissance intra-utérin (RCIU).

En présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, une échographie cardiaque fœtale est actuellement proposée tous les 15 jours, entre 16 et 24 SA. Cette surveillance doit être hebdomadaire en cas d'antécédent de BAV ou de lupus néonatal cutané dans la fratrie. La fibroélastose endomyocardique doit être évoquée devant une hyperéchogénicité myocardique fœtale [13].

Traitement

Traitement du lupus

Le plus souvent, on peut maintenir et adapter le traitement antérieur. Les patientes reçoivent dans la majorité des cas de l'hydroxychloroquine, parfois des corticoïdes dont la posologie est idéalement égale ou inférieure à 10 mg/j. Lorsque l'utilisation d'un immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine est la molécule de choix. L'aspirine à dose antiagrégante est indiquée lorsque la biologie antiphospholipides est positive, mais également en cas d'antécédent de glomérulonéphrite lupique. Par extrapolation, l'aspirine est prescrite par certains de manière empirique chez toutes les femmes lupiques enceintes.

En cas de poussée rénale lupique, les moyens thérapeutiques sont restreints au cours de la grossesse : hydroxychloroquine, corticothérapie par voie intraveineuse puis orale avec une décroissance rapide pour minimiser le risque de complications et azathioprine. Cette situation survient fréquemment en début de grossesse et peut faire discuter une interruption médicale de la grossesse. Cependant, dans notre expérience, une nette amélioration de l'adhésion des patientes au traitement au cours de la grossesse permet généralement une issue favorable à ces grossesses à haut risque. Le recours à des équipes habituées à ce genre de situation nous paraît alors indispensable.

Présence d'un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB

En présence d'un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, le risque de BAV est faible et aucun traitement n'est recommandé, seule une surveillance est conseillée.

Le traitement curatif du BAV complet est basé sur les corticoïdes fluorés qui semblent cependant principalement efficaces sur les BAV incomplets et sur la myocardite. La bêtaméthasone est préférée à la dexaméthasone qui entraînerait un risque de leucomalacie périventriculaire chez l'enfant. En raison d'une efficacité inconstante, il est recommandé de les arrêter si aucune amélioration n'est objectivée compte tenu des effets secondaires potentiels. Les agonistes bêta-adrénergiques sont

parfois utilisés pour accélérer la fréquence cardiaque fœtale malgré une efficacité incertaine. La digoxine et le furosémide peuvent être discutés lorsqu'il existe un tableau d'anasarque fœtale. En présence d'une péricardite, d'une ascite, d'une diminution de la fraction de raccourcissement, d'une régurgitation valvulaire ou de nombreuses extrasystoles ventriculaires et si le terme de la grossesse le permet, la naissance doit être plus précoce afin de procéder à l'implantation rapide d'un pacemaker. Une césarienne est généralement programmée compte tenu de l'impossibilité du monitoring fœtal pendant le travail.

En prévention secondaire, différents traitements ont été essayés sans efficacité en dehors de l'hydroxychloroquine qui semble diminuer le risque de développement de BAV chez les enfants issus de fratrie avec BAV et nés de femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La [18].

Présence d'une biologie ou d'un syndrome des antiphospholipides

Voir le chapitre 10 de cet ouvrage.

Accouchement

L'accouchement est souvent programmé aux alentours de 38 SA, voire plus tôt selon les antécédents de la patiente et le risque de pré-éclampsie. Dans les situations très calmes et en l'absence de biologie antiphospholipides, un accouchement à terme sans déclenchement est possible.

L'aspirine est généralement interrompue vers 36 SA afin de permettre une analgésie péridurale dans de bonnes conditions (même si sa poursuite n'est pas une contre-indication à ce geste) ou seulement 24 à 48 heures chez les patientes ayant un antécédent de thrombose artérielle ou de syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Suivi en post-partum

La surveillance du risque de poussée et du risque de syndrome HELLP doit être poursuivie au cours du post-partum.

La présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB justifie la réalisation d'un électrocardiogramme chez le nouveau-né [19].

Concernant l'allaitement, la supplémentation en calcium et en vitamine D doit être systématique, en particulier en cas de traitement par héparine de bas poids moléculaire et/ou corticoïdes. L'hydroxychloroquine peut être poursuivie sans risque de complications notamment oculaires chez l'enfant [20]. La prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien juste après la tétée réduit son absorption par l'enfant [3, 21]. L'aspirine peut être utilisée à dose antiagrégante [3, 21]. Malgré un passage faible des corticoïdes dans le lait maternel, il est recommandé d'espacer l'allaitement de 3 à 4 heures après la prise maternelle lorsque la posologie est supérieure à 50 mg/j [3, 21]. Concernant les antivitamines K, seule la coumadine est autorisée sous réserve de l'administration régulière de vitamine K chez le nourrisson à raison de 2 mg par semaine par voie orale [21]. L'allaitement n'est pas recommandé lors des traitements par immunosuppresseurs compte tenu du peu de données disponibles et du risque de déplétion lymphocytaire chez l'enfant [21]. Concernant plus particulièrement l'azathioprine, il n'y a pas de consensus, mais l'allaitement sous ce traitement est de plus en plus fréquemment autorisé [21].

Références

- [1] Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005; 32 : 1709–72.
- [2] Haute Autorité de SAnte (HAS). Lupus érythémateux systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2010. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_931697/fr/ald-n-21-lupus-erythemateux-sistemique.
- [3] Le CRAT. <http://www.lecrat.org/> Accès 2014.
- [4] Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, et al. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 209–16.
- [5] Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 514–21.
- [6] Andrade RM, McGwin Jr. G, Alarcon GS, Sanchez ML, Bertoli AM, Fernandez M, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus : data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 : 1380–4.
- [7] Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20 : 829–36.

- [8] Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011; 38 : 1906–13.
- [9] Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, Urowitz MB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol* 2010; 37 : 754–8.
- [10] Izmirly Peter MSA, Kim Mimi S, Dan Wang, Sahl Sara K, Carolina Llanos, Friedman Deborah M, et al. Maternal and Fetal Factors Associated with Mortality and Morbidity in a Multi-Racial/Ethnic Registry of Anti-SSA/Ro Associated Cardiac Neonatal Lupus. *Circulation* 2011; 124 : 1927–35.
- [11] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong D, et al. Prise en charge obstétricale des patientes à risque de lupus néonatal. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35 : 146–56.
- [12] Sonesson SE, SÄlomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 1253–61.
- [13] Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L, Villain E, Frances C, Thiebaugeorges O, et al. A new presentation of neonatal lupus : 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011; 38 : 378–86.
- [14] Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 : 796–802.
- [15] Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, et al. Congenital heart block : development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 : 238–42.
- [16] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy : validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004; 51 : 78–82.
- [17] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010 : 397–402.
- [18] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126 : 76–82.
- [19] Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11 : 145–51.
- [20] Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojcono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25 : 86–9.
- [21] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 : 209.

2.2. Grossesse et syndrome des antiphospholipides

N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Le Guern,
O. Picone, J.-E. Kahn

Points clés

- Il n'est pas justifié de rechercher une biologie antiphospholipides (APL) chez toutes les femmes enceintes mais nécessaire chez les patientes ayant un lupus connu ou une anomalie clinique ou biologique faisant évoquer un SAPL.
- Le taux de grossesses menées avec succès est actuellement supérieur à 70 %.

- Syndrome catastrophique des antiphospholipides : thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation conduisant souvent à un tableau de défaillance multiviscérale.
- Le traitement recommandé est le plus souvent une association aspirine/HBPM à dose préventive

Les critères internationaux utilisés pour définir le syndrome des antiphospholipides (SAPL) sont définis dans le [tableau 2.3](#) [1].

Quand rechercher une biologie antiphospholipides chez une femme enceinte ?

Il n'est pas justifié de rechercher une biologie antiphospholipides (APL) chez toutes les femmes enceintes : les APL sont présents chez environ 3 à 5 % de la population féminine à des taux souvent

Tableau 2.3. Consensus international sur les critères de classification du SAPL [1].

Critères cliniques
1. Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse ou microcirculatoire) ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles
2. Morbidité obstétricale ≥ 1 mort fœtale inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 SA OU ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34 ^e semaine d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire*
OU ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant 10 SA, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.
Critères biologiques
1. Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M, à un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL ou >99 ^e percentile par une méthode standardisée ELISA)
2. Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)
3. Anticorps anti-bêta2 glycoprotéine 1 IgG et/ou M à un titre >99 ^e percentile, par une méthode standardisée ELISA.

* L'insuffisance placentaire correspond à la présence d'un retard de croissance in utero, d'un oligoamnios, d'anomalies du doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal.
Il suffit d'un critère clinique et d'un critère biologique avec les restrictions suivantes : le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.

faibles, sans association démontrée à un mauvais pronostic obstétrical [2].

Sa recherche est nécessaire chez les patientes ayant un lupus connu ou une anomalie clinique ou biologique faisant évoquer un SAPL. La possibilité d'un SAPL séronégatif doit être envisagée [3].

Manifestations obstétricales du syndrome des antiphospholipides

Les complications maternelles sont les événements thromboemboliques, la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, le HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Les risques fœtaux sont les fausses couches spontanées, la mort fœtale, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la prématurité [4].

Fausses couches spontanées précoces répétées (< 10 SA) et morts fœtales

En cas de trois fausses couches spontanées précoces (FCS) consécutives, 10 à 20 % des femmes ont une biologie APL [4].

Pré-éclampsie

La positivité de la biologie APL augmente significativement le risque de pré-éclampsie et d'insuffisance placentaire. Le caractère précoce (dès 15 à 16 SA) ou sévère de la pré-éclampsie est évocateur d'un SAPL [5].

Chez des patientes ayant un SAPL thrombotique ou associé à un lupus, une HTA ou pré-éclampsie est observée dans 32 à 50 % des cas. Ce risque apparaît plus faible chez les patientes ayant un SAPL obstétrical caractérisé par des FCS répétées [4].

HELLP syndrome

L'incidence du HELLP syndrome au cours du SAPL est difficile à estimer. Il est souvent plus précoce et plus sévère [6] et peut être un des modes de révélation du SAPL.

Retard de croissance intra-utérin, prématurité

Les insuffisances placentaires avec RCIU justifiant un déclenchement de l'accouchement sont fréquemment rapportées. La prématurité est le plus souvent induite, avec une fréquence variant de 32 à 65 % [4].

Thrombose maternelle, syndrome catastrophique des antiphospholipides

Ce syndrome est caractérisé par l'apparition de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation conduisant souvent à un tableau de défaillance multiviscérale [7]. Un HELLP est associé dans 53 % des cas et un infarctus placentaire dans 27 %. La mortalité maternelle était de 46 % et la mortalité fœtale de 54 % [7]. Sur 13 cas, seules quatre grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant vivant sans aucun décès maternel [8].

Infertilité

Il n'y a pas de lien démontré entre infertilité et SAPL [9].

Facteurs pronostiques obstétricaux

Facteurs cliniques

Les patientes avec antécédent de thrombose, de mort fœtale ou de prématurité liée à une insuffisance placentaire ont un risque plus élevé d'accidents obstétricaux que celles avec antécédents de fausses couches à répétition, ceci malgré l'optimisation du traitement en fonction des risques [10–13]. Les patientes ayant un lupus associé sont plus à risque de complications [10, 12, 13].

Les patientes ayant un SAPL obstétrical caractérisé par des FCS récurrentes ont habituellement un bon pronostic passé le 1^{er} trimestre, peu d'accidents du 2^e ou 3^e trimestre et un taux de prématurité beaucoup plus faible [10].

Facteurs biologiques

La présence d'un anticoagulant circulant est un élément de mauvais pronostic avec 39 % de complications obstétricales versus 3 % chez les patientes sans anticoagulant circulant [12]. La présence d'une triple positivité APL (anticorps anti-cardiolipine + anticorps anti-bêta2 GPI + anticoagulant circulant) est un facteur de mauvais pronostic [13].

En revanche, aucun facteur prédictif clinique ou immunologique de la morbidité ou de la mortalité obstétricale ne ressort du registre européen de 1 000 SAPL [14].

Facteurs échographiques

La présence d'un index de résistance utéro-placentaire élevé et la persistance d'une incisure protodiastolique (notch) ont un intérêt pronostique dans le SAPL [11, 15, 16].

Traitement

Soixante-dix pour cent des grossesses avec SAPL donnent lieu à la naissance d'un enfant vivant lorsque la prise en charge est adaptée [4, 17]. Une consultation préconceptionnelle est souhaitable afin d'adapter les traitements et d'organiser le suivi multidisciplinaire précoce et par des professionnels habitués.

Traitement en cas d'antécédent de FCS à répétition

L'association aspirine/héparine non fractionnée réduit les pertes fœtales, alors que les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas démontré leur efficacité [18]. Il n'y avait pas de différence entre héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en association avec de l'aspirine [4].

L'association héparine/aspirine permet la naissance d'enfants vivants dans 74 % des cas versus 56 % sous aspirine seule chez les patientes avec pertes fœtales répétées et biologie APL sans lupus associé [19]. Dans les situations d'échec sous aspirine/héparine, Bramham et al. ont rapporté l'intérêt de l'adjonction de petites doses de corticoïdes (10 mg par jour) au cours du 1^{er} trimestre et ceci même en cas de SAPL primaire [20].

Il a été démontré récemment que l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) a un rôle préventif dans la survenue de FCS [21] et peut être ajoutée chez les patientes ayant un SAPL primaire avec thromboses récidivantes sous traitement anticoagulant [17].

Traitement en cas d'antécédent de mort fœtale, de pré-éclampsie ou d'hématome rétroplacentaire

La plupart des experts recommandent une association héparine/aspirine [17]. En pratique, chez une patiente ayant un SAPL avec événements obstétricaux antérieurs survenus en l'absence de traitement, nous proposons l'association aspirine/HBPM à dose préventive (énoxaparine-Lovenox® 0,4 mL/jour). Chez une patiente qui a eu une perte fœtale ou une autre complication obstétricale avec cette association, une héparinothérapie par HBPM en deux injections quotidiennes peut être proposée. Ces pratiques restent bien sûr à adapter au cas par cas.

Traitement en cas d'antécédent de thrombose

En dehors de la grossesse, les patientes ayant un SAPL avec thrombose veineuse ou artérielle reçoivent un traitement au long cours par anti-vitamine K (AVK). Les AVK doivent être remplacées par les HBPM et l'aspirine dès le début de grossesse, du fait du risque important d'embryopathie [22].

L'énoxaparine est la molécule la plus souvent utilisée en France. L'objectif est l'obtention d'une activité anti-Xa efficace (entre 0,7 et 1 UI/mL de plasma). Pour simplifier le traitement, certains remplacent l'énoxaparine à dose curative par la tinzaparine (Innohep®) ou la nadroparine (Fraxodi®).

Traitement chez les femmes ayant une biologie antiphospholipides isolée

Il n'y a pas d'étude randomisée sur l'aspirine chez les femmes asymptomatiques et sans antécédent obstétrical ou thrombotique particulier ayant des APL persistants. Si cette biologie est découverte chez une patiente ayant un lupus systémique, l'aspirine paraît justifiée [17]. L'hydroxychloroquine, maintenue au cours de la grossesse pour prévenir le risque de poussées de lupus, a également l'intérêt d'avoir un effet antithrombotique [17, 23].

Enfin, dans les situations plus complexes (âge maternel avancé ou grossesse difficilement obtenue par aide médicale à la procréation), les thérapeutiques proposées sont discutées au cas par cas.

Gestion du péri-partum en cas de SAPL thrombotique

L'accouchement est programmé aux alentours de 38 SA. L'aspirine est généralement interrompue entre 36 et 37 SA pour permettre une analgésie péridurale dans de bonnes conditions.

Nous avons observé des tableaux de CAPS dans la période d'arrêt de l'aspirine, notamment chez des patientes ayant un SAPL avec antécédent de thrombose artérielle voire veineuse, ce qui nous conduit à limiter au maximum l'arrêt de l'aspirine chez ces patientes.

L'héparine doit être uniquement suspendue pour l'accouchement et reprise aussitôt après en raison de risque thrombotique du post-partum. Un relais par héparine non fractionnée en fin de grossesse permet de raccourcir la fenêtre d'arrêt de l'anticoagulation [24]. La durée de cette fenêtre thérapeutique va dépendre du niveau de risque, donc du type d'antécédents thrombotiques.

En post-partum, les patientes ayant une indication aux anticoagulants au long cours sont traitées par HBPM à dose curative puis, assez rapidement, par AVK. La fluindione (Préviscan®) est contre-indiquée, mais l'allaitement sous warfarine (Coumadine®) ou acénocoumarol (Sintrom®) est possible, sous réserve d'un apport régulier de vitamine K chez l'enfant (2 mg par voie orale par semaine) [22].

Pour les patientes n'ayant pas d'indication à une anticoagulation prolongée (SAPL avec manifestations obstétricales seules), une HBPM préventive est prescrite au cours des 6 semaines du post-partum [17]. Il est habituellement proposé ensuite la poursuite d'un traitement par faibles doses d'aspirine en prévention du risque thrombotique [2, 17, 25].

Surveillance

Le suivi de ces grossesses à risque repose sur une prise en charge multidisciplinaire, associant obstétricien, médecin interniste ou rhumatologue, et anesthésiste. Un suivi mensuel est justifié, plus rapproché en fin de grossesse [17].

Tableau 2.4. Proposition de prise en charge des grossesses avec biologie antiphospholipides ou syndrome des antiphospholipides.

Biologie APL	ATCD obstétricaux	ATCD de thrombose	Traitement pendant la grossesse	Post-partum
Oui	Non	Non	Aspirine seule	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
Oui	Oui	Non	Aspirine + HBPM à dose préventive*	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
Oui	Oui ou non	Oui	Aspirine + HBPM (curative)**	Poursuite HBPM avec relais AVK par warfarine***

* Par exemple : énoxaparine (Lovenox®) 0,4 mL par jour.

** Dans le cas particulier de patientes qui ont un SAPL avec antécédent de thrombose mais ne relevant pas d'un traitement à vie (thrombose ancienne, distale ou avec un facteur déclenchant qui n'est plus présent), il est possible de donner une dose d'énoxaparine à une posologie moins forte. L'énoxaparine ou la tinzaparine (Innohep®) sont utilisables, par exemple.

*** L'allaitement sous warfarine (Coumadine®) ou acénocoumarol (Sintrom®) est possible, (avec apport de vitamine K chez l'enfant 2 mg par semaine). La fluindione (Préviscan®) est contre-indiquée.

ATCD : antécédents, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Le traitement par HBPM ne nécessite plus de surveillance des plaquettes selon les recommandations de l'Afssaps en 2009 [26]. Si une HBPM est utilisée à dose curative, l'activité anti-Xa peut être surveillée en vue d'adapter les doses [27]. Les échographies avec doppler sont généralement réalisées tous les mois à partir de 4 mois, en rappelant que l'anomalie du doppler utérin du 2^e trimestre est un élément prédictif important d'accidents obstétricaux.

Conclusion

Le taux de grossesses menées avec succès est actuellement supérieur à 70 %. Cette amélioration du pronostic s'explique par une amélioration globale des connaissances de la pathologie par les différents intervenants, une meilleure anticipation (consultation préconceptionnelle) et une prise en charge multidisciplinaire de ces grossesses à risque et un traitement reposant sur l'association aspirine/héparine (tableau 2.4).

Références

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 295–306.
- [2] Derksen RH, de Groot PG. The obstetric antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol* 2008; 77 : 41–50.
- [3] Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis* 2011.
- [4] Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, et al. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 209–16.
- [5] Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 : 825–32 discussion 32–4.
- [6] Le Thi Huong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome : retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 : 273–8.
- [7] Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Asherson RA, Garcia-Carrasco M, da Costa IP, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium : maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 : 740–6.
- [8] Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy : an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 : 1635–41.
- [9] Backos M, Rai R, Regan L. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2002; 5 : 30–4.
- [10] Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19 : 58–64.
- [11] Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is

- the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 : 332–8.
- [12] Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64 : 2311–8.
- [13] Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies : a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 : 1684–9.
- [14] Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period : a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 1428–32.
- [15] Castellino G, Capucci R, Govoni M, Mollica G, Trotta F. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 : 1174–5.
- [16] Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, Lo WT, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2001; 98 : 235–42.
- [17] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376 : 1498–509.
- [18] Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002859.
- [19] Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies : a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 : 281–8.
- [20] Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First trimester low dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117 : 6948–51.
- [21] Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies : evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115 : 2292–9.
- [22] <http://www.lecrat.org/Accès> 2013.
- [23] Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette J-C, Amoura Z. Antimalarials and systemic lupus erythematosus. In : Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, editors. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. : Elsevier; 2010. p. 1061–81.
- [24] Le Guern V, Goffinet F. Grossesse et anticorps antiphospholipides. *Presse Med* 2008; 37 : 1666–75.
- [25] Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome : effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44 : 1466–7.
- [26] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique>; Novembre 2009.
- [27] Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 : 370–7.

2.3. Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren

S. Nedellec, R. Fior

Points forts

- Maladie systémique auto-immune qui se traduit le plus fréquemment par des rhumatismes inflammatoires chroniques.
- L'activité de la maladie et l'efficacité de la prise en charge sont jugées par des éléments cliniques, par l'intensité du syndrome inflam-

matoire biologique et par des éléments radiologiques.

- La probabilité de poussée inflammatoire de la PR est multipliée par deux dans le post-partum dans les 24 premiers mois comparé aux 24 mois suivants.

Polyarthrite rhumatoïde

Données générales

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique auto-immune à forte prédominance féminine, qui se traduit le plus fréquemment par des rhumatismes inflammatoires chroniques, avec une prévalence de 0,2 à 1 % [1, 2]. Même si elle débute le plus souvent en péri-ménopause, la PR peut survenir à tout âge. Une prédisposition génétique en relation avec le système HLA et des facteurs environnementaux sont évoqués dans le déclenchement de la maladie[3].

Les principaux symptômes de la PR sont une oligo- ou une polyarthrite prédominant en distal, symétrique, d'apparition progressive, avec une synovite et des douleurs d'horaire inflammatoire. En dehors des nodosités sous-cutanées (nodules rhumatoïdes) et du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) qui peut s'associer, les manifestations extra-articulaires sont rares. Un syndrome inflammatoire biologique est souvent présent. Au plan immunologique, la présence de facteurs rhumatoïdes (non spécifiques), mais surtout d'anticorps anticitrulline (anti-CCP) dont la spécificité est meilleure, confirment la «PR séropositive». Les thérapeutiques visent à soulager les douleurs (antalgiques, AINS, corticoïdes, infiltrations) et à ralentir la destruction articulaire et les déformations par un traitement de fond (méthotrexate, léflunomide, anti-TNF α). Plusieurs de ces thérapeutiques ne sont pas compatibles avec la grossesse, justifiant une prise en charge conjointe médicale et obstétricale avant la grossesse.

Un rôle hormonal dans l'apparition et l'évolution de la maladie est instable. En effet, les hormones sexuelles féminines stéroïdiennes sont d'importants immunomodulateurs et participent à l'apparition de pathologies auto-immunes, lesquelles se manifestent bien souvent après la puberté [4, 5]. Aussi, les modifications hormonales et immunologiques de la grossesse et du post-partum influencent ces pathologies [6, 7]. La progestérone favorise la stabilisation de la PR [8] et les cellules immunitaires sont moins actives pendant la grossesse pour favoriser la tolérance du fœtus «semi-allogénique» [9].

En revanche, la probabilité de poussée inflammatoire de la PR est multipliée par deux dans le post-partum dans les 24 premiers mois comparé aux 24 mois suivants [10].

L'activité de la maladie et l'efficacité de la prise en charge sont jugées par des éléments cliniques, par l'intensité du syndrome inflammatoire biologique et par des éléments radiologiques. Divers scores d'activité existent dont le DAS (*Disease Activity Score*).

Impact de la PR sur la grossesse (figure 2.1)

La polyarthrite rhumatoïde a un meilleur pronostic obstétrical que les autres maladies auto-immunes comme les syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou le lupus [11].

Comme pour toutes les pathologies auto-immunes l'issue de grossesse dépend de plusieurs paramètres :

- l'activité de la pathologie au moment de la conception;
- la sévérité de l'atteinte des organes en rapport avec la pathologie auto-immune;
- le type d'anticorps circulants;
- le traitement.

Il a été rapporté un risque accru d'infertilité. Dans une récente étude danoise, les femmes ayant une PR ont plus souvent eu recours à un traitement d'infertilité (9,8 % versus 7,6 % dans le groupe contrôle), avec 15 % de grossesse dans les 12 mois versus 25 % dans le groupe contrôle [12]. Divers facteurs ont été évoqués : une dysfonction ovulatoire, l'endométriome qui serait plus fréquente en cas de PR associée au syndrome de Gougerot-Sjögren [13, 14], une altération des cytokines (IL-6, TNF) et des cellules T régulatrices [15, 16], une inhibition de l'ovulation due aux AINS [17].

Le nombre d'enfants au cours de la vie est diminué chez ces femmes ayant une PR par rapport à la population générale [18]. Toutefois, il s'agit plus d'un choix personnel que de causes organiques. Dans une étude rétrospective interrogeant un

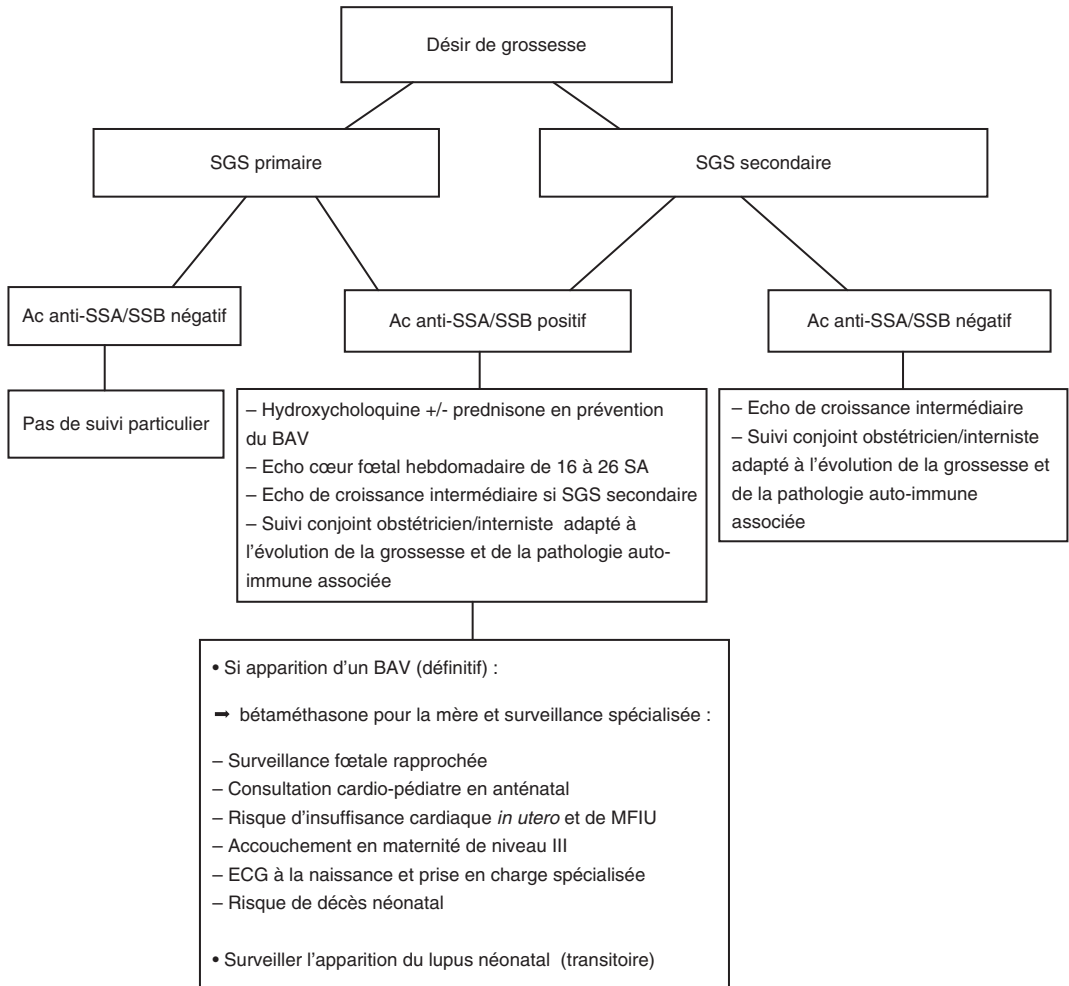


Figure 2.1. Polyarthrite rhumatoïde et projet de grossesse.

grand nombre de patientes atteintes de PR [19], plus de la moitié a limité le nombre d'enfants par peur de ne pas être capable de s'en occuper, 37 % rapportent une méfiance quant aux possibles effets secondaires de leur traitement et 17 % craignent que leur enfant développe une PR.

Le pronostic obstétrical est bon globalement. Dans la plupart des cohortes, il n'y a pas d'augmentation des fausses couches ou pertes fœtales [11, 20, 21]. Certaines études ont mis en évidence une petite augmentation de RCIU [20, 22] en relation avec une maladie active à la conception. Une hypothèse très intéressante incrimine l'influence des cytokines circulantes dans la croissance fœtale [23]. Une PR active en début de

grossesse est associée à un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation maternelle, contrairement à une grossesse normale. Plus le taux d'IL-6 est élevé au premier trimestre, plus le poids moyen à la naissance (ajusté pour le terme et le sexe) est faible, même après régression logistique ajustant sur des facteurs confondants. Il n'a pas été montré de relation avec le taux de TNFα au 1^{er} trimestre. À l'inverse, une élévation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 est associée à une augmentation du poids de naissance. Ces cytokines influenceraient la placentation, et donc la croissance fœtale en agissant sur des facteurs de croissance placentaires (PIGF, VEGF) et sur la dégradation de la matrice extracellulaire.

Il a été aussi mis en évidence une légère augmentation significative du risque d'*accouchement prématuré* compris entre 1,8 et 3 dans certaines études, non confirmée par d'autres [20, 21, 24].

Il n'y a pas d'augmentation significative du taux de césarienne, même si l'indication est parfois posée en raison de douleurs et d'atteinte des articulations sacro-iliaques.

La prise en charge de la PR, comme des autres pathologies auto-immunes rhumatismales, s'est nettement améliorée grâce aux nouvelles thérapeutiques, permettant d'assurer une stabilité de la maladie dès la conception et de mener une grossesse avec un bon pronostic [25].

Impact de la grossesse sur la PR

Pour les patientes atteintes de PR, en règle générale, la grossesse est associée à une *amélioration des symptômes* (moins de douleurs articulaires et d'incapacité fonctionnelle évaluées par le score DAS), sauf si la conception a débuté sur une pathologie active et non stable [6].

L'amélioration est de l'ordre de 50 à 80 % [26]. Deux études prospectives incluant plus d'une centaine de grossesses chacune trouvent une amélioration chez 62 % des patientes pour l'une [21], dont 16 % de rémission complète et chez 48 % des patientes pour l'autre [27], dont 27 % de rémission complète. Cette amélioration n'est pas corrélée à un changement de taux des anticorps (anti-CCP et facteurs rhumatoïdes), mais les patientes séro-négatives présentent plus d'amélioration des symptômes pendant la grossesse comparée aux patientes positives pour l'un ou l'autre des anticorps [28].

La réponse immunitaire dans la PR est de type Th1 (lymphocytes T helpers 1) ce qui engendre la production de cytokines pro-inflammatoires. Or, la grossesse favorise la réponse immunitaire Th2 avec augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10)[29, 30], participant ainsi à l'amélioration des symptômes. Ce *switch*

Th1/Th2 est corrélé à l'augmentation des hormones stéroïdes pendant la grossesse [8, 11] et du PIBF «*immuno-modulatory protein progesterone-induced blocking factor*» qui est induit par la progestérone [31]. Quant à l'œstradiol, il permet aux cellules immunitaires T d'augmenter la sécrétion d'interféron gamma et d'IL-10 et de diminuer la sécrétion de TNFα et TNFβ, contribuant aussi à cet effet anti-inflammatoire.

Un probable rôle génétique participe à l'amélioration des symptômes en cours de grossesse en plus des rôles immunitaires et hormonaux. En effet, en cours de grossesse, il a été montré un phénomène de régulation de gènes codant notamment pour l'adipocytokine et contribuant à une amélioration temporaire des symptômes car un phénomène inverse s'observe dans le post-partum avec une réactivation de ces gènes [32].

Avis préconceptionnel

La programmation de la grossesse permet d'améliorer la prise en charge :

- en évaluant l'activité de la maladie et son degré de sévérité;
- en adaptant le traitement si besoin avec des molécules non contre-indiquées pendant la grossesse;
- en informant la patiente des risques obstétricaux encourus et des évolutions possibles de sa pathologie.

Il faut réaliser ou compléter le bilan auto-immun, avec la recherche d'anticorps anti-SSA/anti-SSB, qui peuvent être présents en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren qui est associé à 15 % des PR [11].

Une priorité est d'arrêter les molécules à morbidité foetale potentielle et de les remplacer si nécessaire et si possible.

- Concernant le *traitement antalgique*, les AINS sont contre-indiqués contrairement au paracétamol et aux opioïdes.

- Concernant le *traitement immunomodulateur*, les corticostéroïdes sont utilisables à faible dose (< 15–20 mg/j), avec une réserve aux doses plus élevées en raison d'éventuels risques d'accouchement prématuré et de fente labio-palatine [33].
- Parmi les traitements de fond (DMARD : *disease modifying anti-rheumatic drugs*), l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine avec une supplémentation en acide folique, l'azathioprine < 2 mg/kg/j et la ciclosporine peuvent être utilisés en cours de grossesse.
- Les molécules contre-indiquées pour leur effet tératogène sont le cyclophosphamide, le methotrexate, le léflunomide et le mycophénolate mofétil.
- L'utilisation des anti-TNF α reste controversée [34]; elle est possible après avoir envisagé les autres possibilités thérapeutiques et en considérant le risque accru d'infections materno-fœtales.
- Les données sont insuffisantes pour l'immunothérapie par anti-CD20.

Le pronostic de grossesse est d'autant meilleur que la conception a lieu sur une maladie stable et inactive depuis 6 mois et que la prise en charge est multidisciplinaire [27, 35].

En conclusion, débuter une grossesse avec une maladie non active améliore le pronostic de la grossesse et réduit le risque de poussée inflammatoire dans le post-partum [27]. Il est donc préférable de poursuivre le traitement de fond jusqu'à la conception, voire même en cours de grossesse en l'absence de contre-indication.

Suivi et traitement pendant la grossesse

Dans la plupart des cas, le pronostic est bon avec un suivi conjoint obstétricien/rhumatologue ou interniste.

La surveillance sera adaptée à l'évolution de la grossesse. En raison du risque un peu accru de RCIU, on préconise des dopplers et des échographies intermédiaires de croissance fœtale vers 28 et 36 SA en plus des trois échographies usuelles. En cas de PR associée à une maladie avec anticorps anti-SSA/SSB, des échographies cardiaques fœtales hebdomadaires sont rajoutées de 16 à 26 SA.

Il est indispensable de soulager les douleurs. Le traitement immunomodulateur sera poursuivi s'il est nécessaire et non contre-indiqué. Une corticothérapie quotidienne à faible dose est volontiers poursuivie ou instaurée avec un rapport bénéfice/risque en faveur d'une stabilité de la maladie sans conséquence morbide sur la grossesse.

L'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué, mais une césarienne sera discutée en cas d'atteinte importante des articulations sacro-iliaques.

Post-partum

Le post-partum est une période à risque car il existe d'une part un *risque de développer une PR* [36] surtout dans la première année (X 2 à 3 en moyenne selon les études), et d'autre part un *risque accru de réactivation de la maladie*.

La poussée inflammatoire articulaire dans le post-partum s'explique par la chute brutale de la progestérone et des œstrogènes et la diminution du nombre des cellules T régulatrices [6], avec switch inverse Th2/Th1 à dominante pro-inflammatoire.

Par ailleurs, la prolactine a un rôle pro-inflammatoire en interférant avec les cellules immunitaires B par un effet stimulant, ce qui entraîne une augmentation de la synthèse d'immunoglobulines, de cytokines et d'autoanticorps [37]. D'ailleurs, l'allaitement augmente le risque de développer une PR dans l'année [6, 38]. L'allaitement sera contre-indiqué en cas de traitement de fond non compatible.

Une grande étude prospective, la PARA study (Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis Study) [39] a mis en évidence une PR moins active dans le post-partum chez les patientes traitées par glucocorticoïdes pendant la grossesse et dont les récepteurs avaient augmenté leur sensibilité aux glucocorticoïdes (groupe GC-S) en comparaison aux patientes dont les récepteurs aux glucocorticoïdes avaient diminué leur sensibilité (groupe GC-I). Cette différence n'était pas observée chez les patientes qui n'avaient pas reçu de glucocorticoïdes pendant la grossesse.

Avant la consultation post-natale avec l'obstétricien 4 à 6 semaines après l'accouchement, une consultation avec le spécialiste de la maladie doit être organisée proche de l'accouchement pour reprendre ou adapter un traitement de fond.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Points forts

- Le SGS entraîne une dégénérescence progressive des glandes exocrines responsable d'un assèchement des muqueuses et des conjonctives.
- La biopsie des glandes salivaires accessoires est nécessaire au diagnostic.
- Le pronostic de la grossesse dépend de l'existence ou non d'anticorps anti-SSA et anti-SSB.

Données générales

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) fait partie, avec la polyarthrite rhumatoïde, des affections auto-immunes les plus fréquentes. Il survient généralement autour de la ménopause, mais les premiers symptômes sont plus précoces dans la moitié des cas. Le sex-ratio est de 9 F/1H [1].

Sa prévalence en Europe est de 0,7 à 1,5 % en considérant aussi les formes secondaires [2].

Il est primaire lorsqu'il est isolé, et secondaire s'il est associé à une autre maladie auto-immune dont la PR, le lupus, la sclérodermie, la cirrhose biliaire primitive, la thyroïdite auto-immune.

L'origine de la maladie est mal connue, faisant intervenir une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux (virus, stress). Les études sur la microchimérisme fœtale restent contradictoires.

Le SGS est une épithélite auto-immune, non spécifique d'organe, mais entraînant préférentiellement une dégénérescence progressive des glandes exocrines (salivaires et lacrymales en premier lieu), responsable d'un assèchement des muqueuses et des conjonctives. Les principaux symptômes sont caractérisés par :

- une xérophtalmie, avec sensation de sable dans les yeux ou larmolement, parfois compliquée d'une kératoconjonctivite sèche;
- une xérostomie (bouche sèche), un gonflement des glandes salivaires (parotides, sous-maxillaires);

- une sécheresse vaginale, une xérose cutanée diffuse, une sécheresse des voies aériennes supérieures (nez, trachée, bronches);
- une asthénie très fréquente, des arthralgies ou arthrites, une enthésopathie, un Raynaud;
- plus rarement : une insuffisance rénale [2], une pneumopathie interstitielle, un purpura ou une symptomatologie neurologique surtout périphérique [3].

La complication la plus redoutée est le lymphome malin non hodgkinien, avec une prolifération de lymphocytes B provenant de la zone marginale des muqueuses.

Les tests objectifs mettent en évidence l'atteinte oculaire ou buccale :

- le test de Schirmer, réalisé par l'ophtalmologiste permet d'objectiver la production de liquide lacrymal;
- la scintigraphie des glandes salivaires et la sialographie parotidienne sont peu utilisées;
- la biopsie des glandes salivaires accessoires est fondamentale au diagnostic et permet de quantifier l'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires.

Au plan immunologique, on retrouve des facteurs rhumatoïdes de façon aussi fréquente que dans la PR. Les anticorps anti-nucléaires (AAN ou FAN) sont retrouvés dans la majorité des cas de SGS avec une spécificité SSA (Ro) et/ou SSB (La) le plus souvent. La présence seule de ces anticorps ne suffit pas à porter le diagnostic de SGS, car ils peuvent être retrouvés dans le lupus et d'autres maladies, voire sans aucun symptôme de maladie auto-immune [4].

Au plan biologique, une leucopénie, une lymphopénie et une thrombopénie sont fréquentes. L'augmentation des gammaglobulines, une gammopathie monoclonale ou une cryoglobuline sont des anomalies classiques mais non spécifiques.

Le traitement est principalement symptomatique et comprend des larmes artificielles et des dérivés de la pilocarpine ou autre sialagogue pour tenter d'augmenter la production salivaire. En cas d'arthralgies, l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) ou le méthotrexate peuvent être prescrits. Une corticothérapie et des immunosuppresseurs sont parfois justifiés.

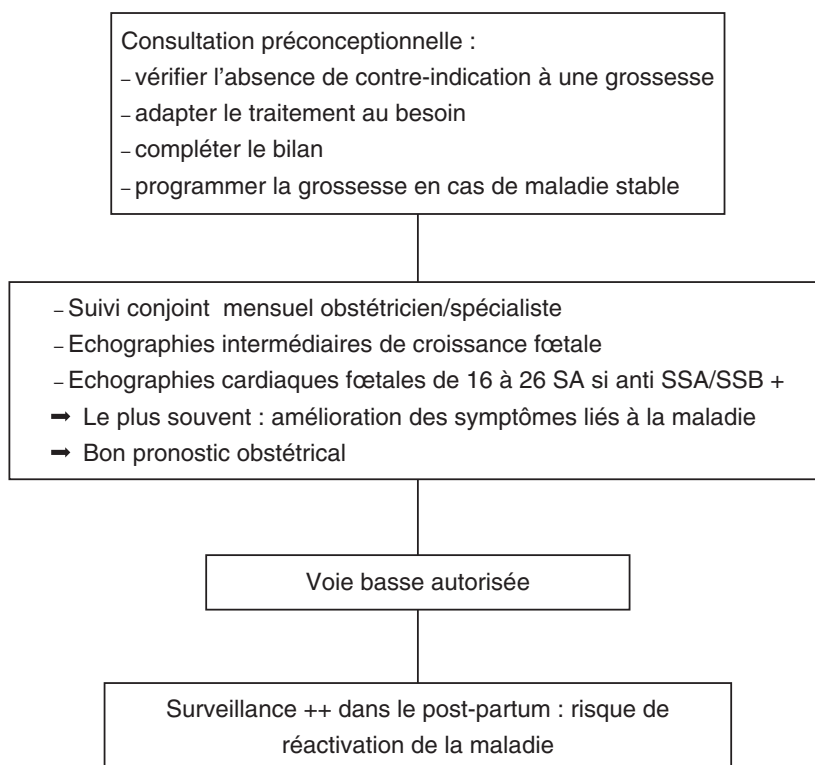


Figure 2.2. Prise en charge du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Impact du syndrome de Gougerot-Sjögren sur la grossesse (figure 2.2)

On ne retrouve pas de diminution de la fertilité même si la qualité de vie sexuelle est altérée par des dyspareunies secondaires à la sécheresse vaginale.

En cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire à anticorps négatifs, il n'y a aucun effet sur la grossesse.
S'il est secondaire, c'est la maladie causale qui en fera le pronostic obstétrical.

Le pronostic de la grossesse dépend surtout de l'existence ou non d'anticorps anti-SSA et anti-SSB (les anti-SSB ne sont retrouvés que si les anti-SSA sont présents).

Leur rôle pathogène sur les tissus conducteurs cardiaques du fœtus peut être responsable d'un *bloc auriculo-ventriculaire congénital* (BAV cg) définitif complet ou partiel par fixation des anticorps aux myocytes cardiaques entraînant une sécrétion de marqueurs pro-inflammatoires et induisant une fibrose du nœud auriculo-ventriculaire [5]. Il apparaît entre 20 et 24 SA en général. Son incidence est de 1 à 2 % en cas d'anti-SSA chez une patiente ayant une connectivite [6], plus élevée si le taux d'anti-SSA est élevé ou en cas d'antécédent de BAV cg chez un premier enfant, où le risque de récurrence est alors de 15 à 20 % [7]. Les anticorps anti-SSA

sont principalement retrouvés dans le SGS ou les connectivites indifférenciées, moins souvent dans le lupus, mais ils sont parfois découverts devant un BAV cg sans aucun symptôme maternel.

Le BAV cg est associé à une mortalité néonatale importante d'environ 20 % [8]. Il peut être responsable d'anasarque fœto-placentaire par insuffisance cardiaque, de myocardite, de bradyrythmie et de mort fœtale.

L'autre complication due au passage transplacentaire des anti-SSA et/ou SSB, qui peut être associé ou non au BAV cg, est le *lupus néonatal* qui peut apparaître au stade fœtal et jusqu'à 6 semaines après la naissance [9] et même parfois à quelques mois de vie. Cette affection auto-immune acquise, passive, régresse spontanément avec la disparition des anticorps maternels. Une prédisposition féminine est notée dans certaines études. Elle se caractérise par une atteinte cutanée chez 40 % des nourrissons (macules ou papules érythémateuses arrondies photosensibles au niveau de la région péri-orbitaire, du corps ou du cuir chevelu, et sensibles aux dermocorticoïdes), une atteinte hépatique chez 9 % (cholestase ou cytolysse bénignes, plus rarement insuffisance hépato-cellulaire in utero ou néonatale pouvant conduire au décès), ou une atteinte hématologique (anémie hémolytique à Coombs positif, neutropénie, thrombopénie) [10].

Les mères des enfants ayant un lupus néonatal sont souvent symptomatiques, avec une pathologie plus sévère proche du lupus systémique, même si 13 à 25 % restent asymptomatiques [10].

Par ailleurs, il a été mis en évidence chez les patientes atteintes du SGS [11], une augmentation du risque de fausse couche spontanée et de perte fœtale avec un RR de 2, sans relation avec la présence d'anti-SSA/SSB. Ces résultats n'ont pas été confirmés sur une étude récente [12], laquelle a mis en évidence plutôt une augmentation légère des petits poids de naissance sans augmentation de la prématurité.

Impact de la grossesse sur le syndrome de Gougerot-Sjögren

La grossesse ne provoque aucun effet sur un SGS primaire. Elle peut révéler la maladie (ou un anti-SSA/SSB) jusque-là pauci ou asymptomatique, par un BAV cg ou un lupus néonatal.

En cas de SGS secondaire, la grossesse aura tendance à améliorer les symptômes de la maladie en cas de polyarthrite rhumatoïde, et à l'inverse, d'augmenter le risque de poussée en cas de lupus systémique associé [13, 14].

Avis préconceptionnel

Il permet de faire le point sur la maladie associée en cas de SGS secondaire et de programmer la grossesse avec une maladie auto-immune stable pour optimiser le pronostic obstétrical et limiter le risque de poussée.

La recherche d'anticorps anti-SSA et anti-SSB est indispensable afin d'informer la femme du risque de BAV cg et de lupus néonatal. On présentera les modalités de surveillance en fonction des éléments pronostiques.

Enfin, on arrêtera et remplacera si possible les molécules contre-indiquées pendant la grossesse. La pilocarpine est contre-indiquée car elle présente un effet tératogène. Pour les immunosuppresseurs, il sera nécessaire de réévaluer l'indication du traitement et de choisir si besoin les molécules les plus efficaces et les plus évaluées en cours de grossesse.

Suivi de grossesse

On préconisera un suivi standard en cas de SGS primaire isolé.

Le suivi sera adapté à l'évolution de la grossesse et de la pathologie auto-immune associée en cas de SGS secondaire, avec une collaboration obstétricien/interniste ou rhumatologue. On conseille des échographies supplémentaires de croissance fœtale vers 28 et 36 SA du fait du risque légèrement augmenté de RCIU retrouvé dans certaines études.

En cas d'anticorps anti-SSA et/ou SSB positifs, la surveillance par échographie cardiaque fœtale est hebdomadaire de 16 à 26 SA. En cas d'apparition d'un BAV, une corticothérapie par bétaméthasone est prescrite après consultation cardiopédiatrique. Le traitement *in utero* est cependant peu efficace, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce au stade du BAV incomplet. Des échanges plasmatiques peuvent être discutés. L'accouchement est programmé en maternité de niveau III, avec une prise en charge néonatale immédiate.

La pose d'un pace maker à la naissance est parfois indispensable en cas de BAV complet avec une survie à 3 ans de 80 % [15].

En cas d'ATCD de BAV cg chez un premier enfant, il n'y a pas de consensus pour un traitement préventif. Les immunoglobulines par voie intraveineuse n'ont pas montré leur efficacité [16]. Une corticothérapie (10 à 20 mg/j de prednisone) dès le début de grossesse sera discutée [10, 17]. Le bénéfice de l'hydroxychloroquine a été clairement démontré comme diminuant le risque de récurrence de manifestations cardiaques en lien avec ces autoanticorps [18].

Post-partum

Le rôle pro-inflammatoire de la prolactine participe à l'apparition de pathologies auto-immunes dans le post-partum, dont le SGS. Un suivi régulier par le spécialiste est à poursuivre ou à instaurer en cas de découverte de la maladie en cours de grossesse ou dans le post-partum.

Références

Polyarthrite rhumatoïde

- [1] Spinillo A, Beneventi F, Ramoni V, et al. Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic disease in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 : 918–23.
- [2] Symmons DP, et al. Looking back : rheumatoid arthritis aetiology, occurrence and mortality (Oxford) 2005; 44 : 14–7.
- [3] Malaise O, Von Frenckell C, Malaise MG. Genetic and environmental interactions on the development of rheumatoid arthritis. *Rev Med Liege* 2012; 67 : 305–13.
- [4] Gonzalez DA, Diaz BB, Rodriguez Perez M, Del C, Lett Immunol, et al. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett* 2010; 133 : 6–13.
- [5] Martocchia A, Stefanelli M, Cola S, et al. Sex steroid in auto-immune diseases. *Curr Top Med Chem* 2011; 11 : 1668–83.
- [6] Osten M, Villiger Peter M, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11 : 437–46.
- [7] Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy in the pregnancy. *Immunol Invest* 2008; 375 : 631–44.
- [8] Grant C. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11 : 502–14.
- [9] Luppi P, Haluszczac C, Trucco M, et al. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocytes activation. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47 : 72–81.
- [10] Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides : results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 332–6.
- [11] Carvalheiras G, Faria R, Vasconcelos C, et al. Fetal outcome in autoimmune disease. *Autoimmunity Review* 2012; 11 : 520–30.
- [12] Jawaheer D, Zhu JL, Olsen J, et al. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 : 1517–21.
- [13] Nielsen NM, Jorgensen KT, Frisch M, et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod* 2011; 26 : 1555–9.
- [14] Matorras R, Ocerin I, Burgos J, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 2007; 16 : 736–40.
- [15] Demir B, Guven S, Gul T, et al. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62 : 261–7.
- [16] Guerin L, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy : a new target for infertility treatment? *Hum Reprod* 2009; 15 : 517–35.
- [17] Gaytan M, Morales C, Bellido C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ovulation : lesson from morphology. *Histol Histopathol* 2006; 21 : 541–56.
- [18] Wallenius M, Skomsvoll JF, Kvien TK, et al. Parity in patients with chronic inflammatory arthritides childless at time of diagnosis. *Scand J Rheumatol* 2012; 41 : 202–7.
- [19] Clowse M, Chakravarty E, Michaud K, et al. Effects of Infertility, Pregnancy Loss, and Patient Concerns on Family Size of Women with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care and Research* 2012; 64 : 668–74.
- [20] Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2011; [doi.org/10.1155/2011/345727].
- [21] Wellenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011; 63 : 1534–42.
- [22] De Man YA, Hazes JM, Van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight : results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 3196–206.
- [23] De Steenwinkel F, Hokken-Koelega A, De Man Y, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnancy women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 00 : 1–7.
- [24] Lin HC, Chen SF, Chen HY. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis : a nation wide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 715–7.

- [25] Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy : where do we go from here? J Intern Med 2010; 10 : 309–11.
- [26] Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23 : 195–212.
- [27] De Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy : results from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum 2008; 59 : 1241–8.
- [28] De Man YA, Bakker LE, Van Den Goorbergh DD, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-CCP and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy whereas in autoantibody positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. Ann Rheum Dis 2010; 69 : 420–3.
- [29] Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. Ann Rheum Dis 2004; 63 : 1212–7.
- [30] Ostensen M, Forger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatoid disease : anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease postpartum. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 839–44.
- [31] Ostensen M, Forger F, Villiger PM. Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. Ann NY Acad Sci 2006; 1069 : 353–63.
- [32] Weix J, Forger F, Haupl T, et al. Influence of pregnancy on the adipocytokine and peroxisome proliferator-activated receptor pathways in peripheral blood mononuclear cells from healthy donors and rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2012; 64 : 2095–103.
- [33] Jain V, Gordon C. managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. Arthritis Res Ther 2011; 13 : 206.
- [34] Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. Rheumatology 2008; 47 : 28–31.
- [35] Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic disease. Rheumatology 2007; 46 : 1634–40.
- [36] Peschken C, Robinson D, Hitchon A, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed north American native population. The Journal of Rheumatology 2012; 39 : 12.
- [37] Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. Autoimmun Rev 2012; 11 : 465–70.
- [38] Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37 : 808–13.
- [39] Quax RA, De Man YA, Feelder RA, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and disease activity during pregnancy and the postpartum period in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2012; 13 : 14.

Références

Syndrome de Gougerot-Sjögren

- [1] Berrébi A. Maladies rares et grossesse de A à Z. Paris : Medecine Science Flammarion; 2008.
- [2] Monnier S, Lebas S, Grederbelan A, et al. Hypokaliemia induced quadripareisis as the presenting manifestation of Gougerot-Sjögren's syndrome. Rev Med Interne 2011; 32 : 108–10.
- [3] Rouso E, Noel E, Brogard JM, et al. Recurrent facial palsy, primary Gougerot-Sjögren's syndrome and vitamin B12 deficiency. Presse Med 2005; 34 : 107–8.
- [4] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, et al. Neonatal lupus syndrome : review of the literature. Rev Med Interne 2003; 24 : 659–71.
- [5] Clancy RM, Askanase AD, Miranda-Carus ME, et al. Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. J Immunol 2002; 169 : 2156–63.
- [6] Brucato A, Frassi M, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti Ro/SSA antibodies detected by counetrimmunoelectrophoresis : a prospective study of 100 women. Arthritis Rheum 2001; 44 : 1832–5.
- [7] Buyon JP, Hiebert R, Katholi M, et al. Autoimmune associated congenital heart bloc : demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998; 31 : 1658–66.
- [8] Eronen M, Siren MK, Ekblad H, et al. Short-and long-term outcome of children with congenital complete heart bloc diagnosed in utero or as a newborn. Pediatrics 2000; 106 : 86–91.
- [9] Stirnemann J, Fain O, Lachassine E, et al. Neonatal cutaneous lupus. Necessary interdisciplinary collaboration. Presse Med 2002; 31 : 1407–9.
- [10] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, et al. Neonatal lupus syndrome : review of the literature. Rev Med Interne 2003; 24 : 659–71.
- [11] Carvalheiras G, Faria R, Vasconcelos C, et al. Fetal outcome in autoimmune disease. Autoimmunity Review 2012; 11 : 520–30.
- [12] Hussein SZ, Jacobsson LT, Theander E, et al. pregnancy and fetal outcome in women with primary sjogren's syndrome compared with women in the general population : a nested case control study. Rheumatology 2011; 50 : 1612–7.
- [13] Osten M, Villiger Peter M, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. Autoimmunity Reviews 2012; 11 : 437–46.
- [14] Doria A, Ghiradello A, Laccarino L, et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systematic lupus erythematus. Arthritis Rheum 2004; 51 : 989–95.
- [15] Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. Curr Rheumatol Rep 2007; 9 : 101–8.

- [16] Pisoni CN, Brucato A, Ruffati A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block : findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 1147–52.
- [17] Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, et al. Neonatal erythematous : results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93 : 952–7.
- [18] Izmirly PM, Costédoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti SSA/Ro antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126 : 76–82.

2.4. Maladie de Behçet

C. Comarmond, J. Nizard, B. Wechsler, D. Saadoun

Points clés

- La grossesse ne semble pas avoir de conséquence sur le profil évolutif de la maladie de Behçet (MB).
- L'incidence des poussées de MB paraît plus faible pendant la grossesse et le post-partum, en particulier chez les patientes traitées par colchicine.
- Il ne semble pas exister d'augmentation des complications de la grossesse au cours de la MB.
- L'existence d'antécédents de thrombose veineuse doit inciter à une surveillance rapprochée.
- Les précautions médicales en péripartum sont similaires à celles proposées pour la plupart des maladies inflammatoires chroniques.

Présentation de la pathologie

La maladie de Behçet est une vascularite systémique pouvant atteindre les vaisseaux artériels et/ou veineux de différents calibres. Elle est caractérisée par un spectre clinique large incluant des ulcérations buccales et génitales récurrentes, des uvéites, des manifestations vasculaires, neurologiques, articulaires, rénales et gastro-intestinales [1–3]. Le diagnostic repose uniquement sur des critères cliniques (aphtose buccale ≥ 3 reprises, associée à au moins deux autres critères parmi : aphtose génitale, uvéite ou vascularite rétinienne, érythème noueux, pseudo-folliculite, hypersensibilité aux points de ponction [*i.e. pathergy test*])

car à ce jour, il n'existe pas de signe clinique ou biologique spécifique de cette vascularite [2–4]. Elle est retrouvée plus fréquemment au Japon et dans le bassin méditerranéen (ancienne Route de la Soie). Le HLA-B51 est associé à une augmentation de 5 à 6 fois du risque de développer la maladie. En revanche, il n'y a pas de démonstration claire d'une association entre la présence de cet allèle et la sévérité ou l'activité de la maladie. L'étiologie exacte de la MB reste inconnue, mais il semble que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement de cette maladie.

La MB confère une morbidité et une mortalité accrue. Les atteintes neurologiques et oculaires sont les principales causes de morbidité avec un risque de cécité de l'ordre de 10 et 15 % à 5 ans. La mortalité est plus importante chez les hommes jeunes (<35 ans), les patients ayant une atteinte artérielle, et est associée au nombre de poussées de la maladie [5].

La MB peut affecter les femmes jeunes en âge de procréer. Une grossesse peut habituellement être menée à terme sans problème en cas de MB si l'on respecte les très rares contre-indications moyennant une prise en charge correcte.

Avis préconceptionnel et suivi de grossesse

Les principaux enjeux de la consultation préconceptionnelle seront de dépister les rares situa-

Tableau 2.5. Prises en charge thérapeutiques de la MB pendant la grossesse.

	Atteinte oculaire sévère (BAV et/ou vascularite rétinienne)	Atteinte vasculaire grave artérielle et/ou veineuse	Atteinte du SNC	Thrombophlébite cérébrale	Atteinte cutanéomuqueuse (CM) et/ou articulaire (A)
Traitements autorisés pendant la grossesse	Corticothérapie plus IFN α ou plus anti-TNF (IFX ou ADA) associé à AZA	Corticothérapie plus AZA ou anti-TNF plus anticoagulation efficace (HBPM ou HNF) si atteinte veineuse ou antiagrégant (aspirine à doses antiagrégantes) si atteinte artérielle	Corticothérapie plus AZA si formes peu sévères plus anti-TNF si formes sévères	Corticothérapie plus anticoagulation efficace par HBPM ou HNF	Colchicine Bains de bouche corticoides (CM) Infiltration de corticoides en intra-articulaire (A)
Traitements contre-indiqués pendant la grossesse		AVK CYC Chirurgie vasculaire	MTX CYC	AVK	AINS(A) MTX (A)

ADA = adalimumab; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens; AVK = anti-vitamine K; AZA = azathioprine; BAV = baisse de l'acuité visuelle; CYC = cyclophosphamide; HBPM = héparine fractionnée; HNF = héparine non fractionnée; IFN α = interféron α ; IFX = infliximab; IL = interleukine; iv = intraveineux; po = per os; MTX = méthotrexate; SNC = système nerveux central; TNF = tumor necrosis factor.

tions où une grossesse est déconseillée, liées à des atteintes d'organe sévères mettant en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel, et nécessitant la prise d'immunosuppresseurs potentiellement tératogènes, et/ou d'adapter les traitements de façon à éviter toute poussée de la maladie chez la mère, sans être toxique pour le fœtus (tableau 2.5). Elle permet aussi d'expliquer au couple les risques potentiels pour le bébé et pour la mère, ainsi que les modalités du traitement et du suivi. Ces risques peuvent être associés à la MB ou à son traitement.

La grossesse ne semble pas avoir de conséquence sur le profil évolutif de la MB. Néanmoins, la surveillance doit être multidisciplinaire et comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière et systématique.

Risques et conséquences de la MB sur la grossesse (mère et fœtus) et vice versa

La fertilité ne semble pas modifiée au cours de la MB. Il n'y a pas de risque embryo-fœtal spé-

cifique, excepté en cas d'antécédents de thrombose veineuse où le risque de fausse-couche et de césarienne apparaît augmenté [6]. Il est difficile dans ces situations d'imputer ces modifications uniquement à la MB, car un traitement anticoagulant influence aussi la voie d'accouchement par exemple.

La grossesse peut être déconseillée en cas de défaillance viscérale, neurologique centrale ou cardiaque. Une grossesse doit être découragée en période de poussée évolutive de la maladie.

Habituellement, la grossesse n'est pas un facteur d'aggravation de la MB. Le taux de poussée de MB rapporté durant la grossesse varie entre 8 % et 60 % [7, 8]. Ces poussées de MB sont principalement des poussées d'aphtoses buccales et génitales. Les atteintes cutanéomuqueuses semblent prédominer aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse. Les poussées inflammatoires oculaires représentent un tiers des poussées de la MB survenant au cours de la grossesse. Ces lésions oculaires semblent trois fois plus fréquentes durant le post-partum que durant la grossesse. D'autres complications sévères mettant en jeu le pronostic vital, comme des thromboses vasculaires ou des lésions

du système nerveux central, peuvent également survenir au cours de la grossesse. Cependant, l'incidence des poussées de MB semble trois fois plus faible pendant la grossesse et le post-partum qu'en période non obstétricale. L'amélioration de la MB durant la grossesse pourrait être en lien avec les hormones sexuelles. Les œstrogènes ont des effets anti-inflammatoires en stimulant la sécrétion d'interleukine (IL-10) qui peut ainsi contrer l'action de l'IL-12 et du TNF α [9]. La progestérone peut aussi bien induire une polarisation Th2 que des lymphocytes T régulateurs [10]. Il a été rapporté le cas d'une jeune patiente qui présentait des poussées de MB à chaque période prémenstruelle [11]. La situation a pu être améliorée après la mise sous contraception orale. Ainsi, le maintien de taux stables d'œstrogènes et de progestérone durant une grossesse ou une contraception orale, pourrait supprimer les poussées de MB.

Dans notre étude rétrospective monocentrique, 76 grossesses survenant chez 46 patientes ayant une MB et enceintes au cours de leur suivi, ou ayant une MB diagnostiquée lors d'une grossesse, ont été analysées [6]. L'âge médian à la première grossesse étudiée était 28,4 (22,8–30,9) ans. La MB était diagnostiquée pendant la grossesse ou le post-partum immédiat chez 9 patientes sur 46 (19,6 %), sans spécificité des manifestations cliniques de la MB. Une aggravation des symptômes de MB au cours de la grossesse ou du post-partum (< 3 mois) était constatée dans 27 cas sur 76 (35,5 %). Les manifestations les plus fréquentes lors de ces poussées comprenaient des ulcérations buccales et génitales (78,4 % et 67,6 %) et des poussées oculaires (32,4 %). Les poussées inflammatoires oculaires étaient plus fréquentes durant le post-partum qu'au cours de la grossesse (50 % *versus* 15,8 %, $p = 0,04$). Cependant, les taux annuels de poussées de MB étaient inférieurs pendant les périodes de grossesse qu'en dehors (moyenne $\pm$ déviation standard : $0,49 \pm 0,72$ *versus* $1,46 \pm 2,42$ poussée/an/patiente, $p = 0,018$). La proportion de poussées de MB en période obstétricale était plus faible chez les patientes traitées par colchicine (27,9 % *versus* 45,4 %, $p = 0,11$).

Le taux global de complications obstétricales était de 15,8 % (12/76), incluant cinq fausses couches spontanées, trois césariennes, un syndrome HELLP, une thrombopénie immuno-logique et deux interruptions médicales de

grossesse en raison de prise de médicaments tératogènes. Il existait une association statistiquement significative entre les antécédents de thrombose veineuse profonde au cours de la MB et le risque de complications obstétricales (OR = 7,25–IC 95 % 2,21–43,46). Parmi les 12 patientes qui ont présenté des complications obstétricales, 5 avaient des antécédents de complications thrombo-emboliques avant la grossesse. Aucun retentissement sur le terme, le poids de naissance ni le risque de décès néonatal n'a été observé. Aucune MB à début néonatal n'a été rapportée.

Traitement

Le traitement actuel de la MB est guidé par la sévérité de la maladie et le type d'organe atteint (tableau 2.5) [12]. Le traitement vise à éviter la survenue de lésions irréversibles, notamment oculaires ou neurologiques, à réduire ou supprimer le nombre des poussées et à contrôler les lésions cutané-muqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie. En dehors de la grossesse, la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les traitements topiques avec des corticoïdes soient souvent suffisants pour contrôler les manifestations cutané-muqueuses et articulaires. Une stratégie d'emblée plus agressive avec des immunosuppresseurs est justifiée en cas de manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel, telles que l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaires, neurologiques et gastro-intestinales. Les indications thérapeutiques sont les mêmes qu'en dehors d'une grossesse [13], tout en tenant compte du risque des médicaments pour le fœtus.

Dans notre expérience, la proportion de poussées de MB en période obstétricale est deux fois plus faible chez les patientes traitées par colchicine [6]. Dans une étude prospective comparative portant sur 238 grossesses avec prise de colchicine, il n'y avait pas d'augmentation de la tératogénicité ni d'anomalie congénitale [14]. Ainsi, la prise de colchicine semble efficace pour réduire le risque de poussée de la MB sans danger additionnel pour le bébé. La corticothérapie par voie orale est indiquée en cas d'atteinte oculaire sévère (uvéite postérieure), neurologique, cardiovasculaire ou digestive.

Lorsque l'utilisation d'un immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine ou l'interféronalpha sont les molécules de choix. Les anti-TNF α peuvent également être utilisés. À l'inverse, les AINS ne doivent pas être utilisés à partir du 2^e trimestre et le méthotrexate, le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le cyclophosphamide sont toxiques pour le fœtus et donc incompatibles avec une grossesse.

Particularités du suivi obstétrical et de l'accouchement

Le suivi multidisciplinaire sera associé à une surveillance de la croissance fœtale proposée pour les maladies inflammatoires chroniques maternelles : doppler utérin à l'échographie du 2^e trimestre et échographies mensuelles ensuite. Il existe un risque éventuel de retard de croissance intra-utérin associé à la maladie, mais également au traitement [15].

Le terme idéal de naissance n'est pas étudié pour la MB. Il est donc régulièrement proposé de ne pas laisser ces femmes aller au terme de la grossesse, mais en dehors de complications, il n'y a pas non plus de raison d'induire une prématurité. Ainsi, nous proposons le plus souvent un accouchement vers 38–39 SA.

Le mode d'analgésie ne présente pas de particularité hors anticoagulation ou antiagrégation plaquettaire. De la même façon, la possibilité d'effectuer des efforts expulsifs dépendra des antécédents neurologiques ou cardiaques et sera déterminée au cas par cas.

Du fait de la programmation de l'accouchement, il y a une augmentation d'induction du travail, que ce soit un déclenchement du travail ou une maturation cervicale. Ces techniques ne présentent pas de particularités en cas de MB. Elles seront néanmoins adaptées à des critères obstétricaux simples comme l'antécédent d'utérus cicatriciel en cas de multiparité.

Suivi en post-partum

Durant la période de post-partum, la colchicine peut être poursuivie sans risque de complication

pendant l'allaitement. On préférera éviter l'utilisation de la spécialité Colchimax® dans laquelle la colchicine est associée à de l'opium (morphinique) et du tiémonium (atropinique). L'allaitement n'est pas recommandé sous immunosuppresseurs. En ce qui concerne l'azathioprine, il y a un risque de neutropénie chez l'enfant, cependant, le suivi d'enfants allaités par des mères qui recevaient de l'azathioprine est tout à fait rassurant et aucun événement clinique n'a été observé. À l'inverse, les enfants de mère traitée par anti-TNF α doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise).

L'anticoagulation dans le post-partum est discutée en fonction des antécédents vasculaires, de la voie d'accouchement et de l'index de masse corporel. Sans recommandation franche, nous proposons le plus souvent une anticoagulation préventive associée à une contention élastique pendant les 6 semaines du post-partum.

Références

- [1] Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1284–91.
- [2] Anon. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335 : 1078–80.
- [3] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 : 1–11.
- [4] Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) : a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 : 338–47.
- [5] Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 2806–12.
- [6] Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin DLTH, Dommergues M, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013; 65 : 2450–6.
- [7] Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38 : 437–43.
- [8] Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36 : 234–8.
- [9] Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38 : 1–7.

- [10] Oertelt-Prigione S. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev* 2012; 11 : A486–92.
- [11] Oh SH, Kwon JY, Lee JH, Han EC, Bang D. Behçet's disease : remission of patient symptoms after oral contraceptive therapy. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 : e88–90.
- [12] Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 : 1656–62.
- [13] Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Approaches to immunosuppression in Behçet's disease. *Immunotherapy* 2013; 5 : 743–54.
- [14] Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 : 144, e1-6.
- [15] Nizard J. Prevention of IUGR. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2013; 42 : 1008–17.

2.5. Myasthénie et grossesse

O. Picone, D. Friedman, B. Clair, D. Annane

Points clés

- L'évolution de la myasthénie pendant la grossesse n'est pas prévisible.
- La liste des médicaments contre-indiqués doit être disponible dans le dossier obstétrical des patientes.
- Le diagnostic repose sur la clinique et la présence d'anticorps anti-récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ou d'anticorps anti-MuSK (anti-récepteurs de la tyrosine kinase).

La myasthénie est une maladie neurologique auto-immune touchant les femmes jeunes, donc en âge de procréer. La prévalence est de 0,25–2 sujets atteints pour 100 000. Il existe deux pics de prévalence de la maladie, entre 20 et 30 ans avec prédominance féminine (SR 2/1) [1, 2], puis après 40 ans où le sex-ratio s'égalise [3]. L'association myasthénie et grossesse n'est donc pas exceptionnelle. La myasthénie est la conséquence d'un blocage de la transmission au niveau des synapses neuromusculaires par des anticorps anti-récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Ces anticorps sont détectables dans environ 80 % des myasthénies généralisées. Pour les 20 % restant, on retrouve des anticorps anti-MuSK (anti-récepteurs de la tyrosine kinase) dans 40 à 70 % [4]. Il reste des formes séronégatives. La myasthénie est une maladie auto-immune, chronique, évoluant par poussées. Elle se manifeste par une fatigabilité, fluctuante, anormale, voire un déficit, des muscles striés, donnant par exemple un ptô-

sis, une diplopie, des difficultés à la mastication, la déglutition, la parole, une faiblesse des bras et jambes, des muscles cervicaux, une atteinte respiratoire. Les risques de détresse respiratoire et de fausse route peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la patiente. Une association avec une atteinte du thymus (hyperplasie, thymome) doit être recherchée. Les myasthénies avec anticorps anti-MuSK ont généralement une atteinte bulbaire, cervicale et respiratoire plus fréquente et plus sévère [5], et ne sont pas associées à des thymomes. Il convient de connaître les particularités de ces grossesses pour en assurer la surveillance optimale, en toute sécurité pour la mère comme pour l'enfant. En effet, le risque pour la mère est une décompensation de la myasthénie par la grossesse, et de nombreux médicaments sont contre-indiqués [1, 6]. Le risque majeur pour l'enfant est la myasthénie néonatale qui peut nécessiter le suivi de l'enfant en réanimation [1].

Influence de la grossesse sur la myasthénie

Autant que faire se peut, il faut prévoir la grossesse en période de stabilité de la myasthénie.

La plupart des auteurs estiment que l'évolution de la myasthénie pendant la grossesse n'est pas prévisible. Un tiers des patientes resterait asymptomatique, un tiers s'aggraverait, un tiers s'améliorerait, et le risque d'aggravation est le même tout

Tableau 2.6. Score myasthénique sur 100 points.

Bras tendus 150 s	15 points
Jambes levées 75 s	15 points
Décoller la tête du lit : – Avec contre-pression	10 points
– Sans contre-pression	5 points
– Non	0 point
Peut s'asseoir	10 points
Paralysie oculo-motrice – Pas de paralysie	10 points
– Ptosis isolé	5 points
– Paralysie	0 point
Occlusion palpébrale : – Normale	10 points
– Diminuée	7 points
– Incomplète	5 points
– Avec recouvrement cornéen	0 point
Mastication : – Normale	10 points
– Faible	5 points
– Nulle	0 point
Déglutition : – Normale	10 points
– Faible	5 points
– Nulle	0 point
Phonation : – Normale	10 points
– Nasonnée	5 points
– Impossible	0 point

au long de la grossesse [1]. Dans une étude française, on ne note aucun cas d'amélioration, mais 5 aggravations sur 13 grossesses [7]. La grossesse est un des facteurs de révélation de la myasthénie [8]. Les poussées semblent plus fréquentes chez les patientes n'ayant pas eu de thymectomie, mais l'efficacité de ce traitement n'est pas prouvée par des études contrôlées [3, 9]. Les poussées semblent également plus fréquentes lorsque le délai entre la découverte de la maladie et le début de grossesse est plus court [10]. Les signes cliniques de décompensation doivent être connus et l'évaluation clinique régulière peut se faire grâce au score myasthénique (tableau 2.6).

Les poussées peuvent être favorisées par de nombreux médicaments, et la liste se doit d'être présente dans le dossier des malades de façon à éviter tout accident (tableau 2.7). Des médicaments tels que les inhibiteurs calciques, les aminosides et le magnésium en intraveineux, d'utilisation fréquente pendant la grossesse, sont formellement contre-indiqués. Toutefois, certains inhibiteurs calciques sont parfois utilisés, sans aggravation myasthénique. Les médicaments anticholine stériques ne doivent pas être interrompus, même et surtout pendant le travail. Une poussée myasthénique peut être traitée par perfusion d'immunoglobulines ou plasmaphérèses, y compris pendant la grossesse [11]. La période du post-partum, particulièrement fatigante (porter le bébé, manque de sommeil, stress, etc.), peut aussi constituer un facteur de décompensation de la myasthénie. Un suivi spécialisé neurologique doit être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse et en post-partum [7, 10].

Tableau 2.7. Médicaments contre-indiqués en cas de myasthénie, d'après Fennel et al. [30] et Lucot et al. [23].

	Contre-indication formelle	Contre-indication relative	Contre-indication partielle
Antibiotiques	Aminosides parentéraux	Aminosides et polymyxines extraparentéraux	
	Polymyxines B et E	Thyrothricine	
	Colistine	Bacitracine	
	Cyclines	Cyclines per os et IM	
		Lincomycine, clindamycine	

(Suite)

Tableau 2.7. Suite.

	Contre-indication formelle	Contre-indication relative	Contre-indication partielle
Médicaments du SNC	Triméthadione	Diphénylthydantoïne, chlorpromazine, lithium	
Anesthésie			Curarisant dépolarisant et non dépolarisant Anesthésiques volatiles Barbituriques IV Kétamine Propanidil
Médicaments du système cardio-vasculaire			
	Quinidine, procainamide, bêtabloquants, inhibiteurs calciques		
Divers	D-pénicillamine	Chloroquine	
	Quinine	Magnésium per os	
	Magnésium IV Dantrolène®	Bêtamimétiques	

Influence de la myasthénie sur le fœtus, l'accouchement, le nouveau-né, l'allaitement

Le fœtus

Les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine maternels ont une certaine affinité pour les isoformes fœtaux des récepteurs de l'acétylcholine [11]. En effet, le récepteur de l'acétylcholine est constitué de cinq sous-unités arrangées autour d'un canal ionique. Les deux sous-unités alpha sont séparées par une sous-unité gamma dans l'isoforme fœtale, et par une sous-unité epsilon dans l'isoforme adulte [12]. Le site de liaison à l'acétylcholine se situe à l'interface alpha/gamma ou alpha/epsilon ou alpha/delta [13]. La cible préférentielle des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine est située sur la sous-unité alpha, mais n'est pas exclusive [14, 15]. Certains auteurs ont décrit des cas d'immobilisme fœtal et d'arthrogrypose en rapport avec la myasthénie, ou la faisant découvrir, mettant en lumière l'absence de proportionnalité entre les maladies maternelle et fœtale [16–20]. Un hydramnios

est fréquent et a même mené au diagnostic de myasthénie chez la mère dans un cas publié par Verspyck et al. [21]. Bien que la myasthénie soit une rare cause d'arthrogrypose, les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine doivent être recherchés car les thérapeutiques disponibles peuvent conduire à des issues de grossesses favorables [3]. Carr et al. ont décrit un cas de patiente myasthénique [16] ayant eu 2 nouveau-nés, morts de malformations fœtales, et qui a eu un 3^e enfant présentant une myasthénie néonatale mais sans malformation, après traitement (par plasmaphérèses et corticothérapie) de la myasthénie maternelle. La myasthénie n'est pas associée à plus de prématurité, de petit poids de naissance ou de césarienne [22].

L'accouchement

Le muscle utérin étant un muscle lisse, son fonctionnement n'est pas perturbé dans la myasthénie. En effet, les récepteurs de l'acétylcholine des muscles striés sont nicotiniques alors que ceux des muscles lisses sont muscariniques. La durée du travail n'est donc pas modifiée. La voie d'accouchement n'est pas influencée par la

myasthénie [8]. Cependant, un travail prolongé, fatigant, avec efforts répétés, peut provoquer une aggravation de la myasthénie. L'anesthésie locorégionale par péridurale ou rachianesthésie classique ne pose pas de problème et devrait être réalisée précocement [8]. Certains auteurs ont préconisé l'extraction instrumentale pour diminuer les efforts expulsifs et diminuer la fatigue maternelle [2, 6]. Rappelons que certains médicaments utilisés lors d'une anesthésie (volatiles, curares, etc.) sont contre-indiqués dans la myasthénie.

Le nouveau-né

La myasthénie néonatale est retrouvée dans 10 à 20 % des cas dans la littérature [7, 23]. Les symptômes se développant dans les 24 premières heures de vie par des troubles de la succion et de la déglutition, des cris faibles ou une détresse respiratoire [10]. Elle est due au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, dont la présence chez l'enfant ne dépasse pas 3 semaines. La raison pour laquelle certains enfants développent une myasthénie néonatale et d'autres pas n'est pas très claire. Gardnerova et al. ont décrit que c'est le ratio de deux sous-types d'anticorps présents chez la mère (anti-récepteurs de l'acétylcholine fœtaux sur anti-récepteurs de l'acétylcholine maternels) qui est prédictif de myasthénie néonatale [24]. Eymard et al. [25], dans une étude de 42 cas, ont montré qu'il existe une corrélation entre le taux maternel d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, et la survenue et la sévérité de la myasthénie néonatale. Cependant, ces résultats sont contredits par certaines études qui ne trouvent pas de lien entre le titre d'anticorps et l'état néonatal [10, 26, 27]. Une étude sur 65 cas trouve que l'ancienneté de la maladie est inversement corrélée à la survenue de la myasthénie néonatale [28] et deux études suggèrent que les enfants de mère ayant eu une thymectomie font moins de myasthénie néonatale que les autres [10, 28]. Ce dernier point est controversé puisque d'autres auteurs estiment que la thymectomie ne semble pas influencer la survenue de myasthénie néonatale [29, 30]. Une étude de 2009 ne trouve elle aucun facteur prédictif de myasthénie néonatale [31]. Le délai d'apparition de la maladie néonatale est dû à la fois à l'élimination des

drogues anti-acétylcholinestérasiques et à la chute du taux d'alphafoetoprotéine (AFP). Il a été démontré que l'AFP empêche la liaison de l'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine avec son ligand [32].

Quatre-vingt pour cent des nouveau-nés de mère myasthénique ont des anticorps circulants alors qu'ils sont indemnes de signes neurologiques [25]. Un traitement par néostigmine suffit le plus souvent, associé à une prise en charge en réanimation en cas de forme sévère.

Une atteinte isolée du nouveau-né peut être révélatrice comme le démontrent les cas publiés par Belasco et al. [33] et Barnes et al. [17]. Cependant, il n'y a pas de lien entre la sévérité de la maladie maternelle et l'état de l'enfant. Les patientes porteuses d'une myasthénie séronégative, c'est-à-dire avec des anticorps non détectables par les moyens usuels, représentent environ 20 % des patientes myasthéniques [11] et sont aussi à risque de myasthénie néonatale. Plusieurs cas de myasthénies néonatales avec des mères ayant des anticorps anti-MuSK positifs sont décrits dans la littérature [34]. Une revue de la littérature relate une forme de myasthénie néonatale plus sévère et prolongée, bien que transitoire, chez les mères avec anticorps anti-MuSK [35].

Pour toutes les patientes myasthéniques, il est recommandé un accouchement en maternité de type 3 [7].

L'allaitement

Il est reconnu que les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et les médicaments anticholinestérasiques passent dans le lait maternel. Ces derniers peuvent avoir des effets secondaires de type muscarinique chez l'enfant [1, 36, 37], sans pour autant avoir des effets tératogènes [6]. Un cas d'hypertrophie musculaire a été décrit chez un nouveau-né dont la mère a reçu de très fortes doses de néostigmine, et serait dû aux effets parasympathiques prolongés du médicament [36]. Un auteur a mis en cause la pyridostigmine dans le cas d'une microcéphalie [37], sans que le mécanisme soit précisé. L'allaitement maternel est controversé, certains auteurs pensent qu'une patiente en rémission avec des taux d'anticorps faibles et sans médicaments dangereux peut allaiter sans risque, et qu'il faut préférer l'allaitement artificiel dans les autres cas [1, 3, 38].

Conséquences du traitement

Les patientes myasthéniques peuvent être traitées par un ou plusieurs de ces traitements : anticholinestérasiques, immunoglobulines, plasmaphérèses, corticoïdes, immunosuppresseurs. Il est aussi important de préserver au mieux le contrôle, donc la stabilité de la myasthénie, et d'éviter au maximum les risques tératogènes. Un arrêt brutal du traitement de fond de la myasthénie en vue d'une grossesse risque fort de provoquer une décompensation de la maladie. Les effets des anticholinestérasiques ont été décrits ci-dessus. La corticothérapie est généralement poursuivie pendant la grossesse. Parmi les médicaments immunosuppresseurs, l'azathioprine, utilisée en première intention, ne semble pas entraîner de risque tératogène augmenté. Quelles que soient les pathologies maternelles traitées par azathioprine (lupus, maladies inflammatoires intestinales, hépatite auto-immune, transplantation rénale), le risque de malformations néonatales est comparable à celui de la population générale. En revanche, le mycophénolate mofétil est incriminé dans la survenue de malformations faciales (fentes labio-palatines, hypoplasie de l'oreille, microcéphalie) et cardiaques, chez les enfants de mères non myasthéniques, ayant pris ce traitement. Il y a très peu de données sur les effets du ciclophosphamide, de la ciclosporine et du tacrolimus chez les grossesses de patientes myasthéniques.

Conclusion

La prise en charge de ces patientes se doit d'être rigoureuse et pluridisciplinaire. Nous recommandons un suivi dans un centre de type 3 à cause du risque de crise myasthénique maternelle et du risque de myasthénie néonatale. Une surveillance échographique particulière n'est pas recommandée, l'évaluation par les échographies systématiques et les mouvements actifs est suffisante. Une échographie au 3^e trimestre est souhaitable, y compris dans les pays ne la pratiquant pas de façon systématique afin d'éliminer un syndrome d'immobilisme fœtal. Pour certains auteurs, un dosage des anticorps

doit être fait au 3^e trimestre. Il peut être un élément pour une surveillance particulière du nouveau-né s'ils sont très élevés. La voie d'accouchement n'est pas influencée par la myasthénie. Dans tous les cas, les enfants doivent être au moins surveillés dans une structure de type unité kangourou. Les enfants des patientes myasthéniques et séronégatives ne sont pas à l'abri d'une myasthénie néonatale. Les patientes stables pendant la grossesse ne doivent pas forcément être admises en réanimation, mais une surveillance clinique doit être réalisée, y compris en post-partum immédiat et prolongé. Il est en revanche raisonnable que les patientes ayant eu une aggravation pendant la grossesse ou une césarienne soient surveillées en réanimation pendant au moins 24 heures. L'analgésie de référence reste l'analgésie péridurale en respectant les contre-indications médicamenteuses.

Références

- [1] Mitchell PJ, Rebbington M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80 : 178–81.
- [2] Giwa-Osagie OF, Newton JR, Larcher V. Obstetric performance of patients with myasthenia gravis. *Int J Gynaecol Obstet* 1981; 19 : 267–70.
- [3] Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia Gravis. *Lancet* 2001; 357 : 2122–8.
- [4] Gajdos P. Seronegative myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160 : 159–62.
- [5] Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 : 530–5.
- [6] Camus M, Clouard C. Myasthénie et grossesse. À propos de 8 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989; 18 : 905, 01.
- [7] Picone O, Audibert F, Gajdos P, Fernandez H. Myasthénie et grossesse : À propos de 13 grossesses. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 : 654–9.
- [8] Almeida C, Coutinho E, Moreira D, Santos E, Aguiar J. Myasthenia gravis and pregnancy : anaesthetic management—a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27 : 985–90.
- [9] Roth TC, Rath J, Carboni G, Rösler K, Schmid RA. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 : 231–5.
- [10] Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth : identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol* 2007; 14 : 38–43.

- [11] Vernet Der Garabedian B, Lacokova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, et al. Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. *J Clin Invest* 1994; 94 : 555–9.
- [11] Pretta S, Ferrero S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis : management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121 : 129–38.
- [12] Vincent A, Beeson D, Lang B. Molecular targets and genetic disorders of neuromuscular transmission. *Eur J Biochem* 2000; 26 : 6717–28.
- [13] Karlin A, Akabas MH. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron* 1995; 15 : 1231–44.
- [14] Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure : localisation of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77 : 755–9.
- [15] Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, Mamalaki A, Marraud M, Orlewski P, et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev* 1998; 163 : 89–120.
- [16] Carr SR, Gildchrist JM, Abuelo DN, Clark D. Treatment of antenatal myasthenia gravis. *Obstet Gynecol* 1991; 78 : 485–9.
- [17] Barnes PR, Kanabar DJ, Brueton L, Newton-Davis J, Huson SM, Mann NP, et al. Recurrent congenital arthrogryposis leading to a diagnosis of myasthenia gravis in an asymptomatic mother. *Neuromusc Disord* 1995; 5 : 59–65.
- [18] Dinger J, Prager B. Arthrogryposis multiplex in a new-born of a myasthenic mother. Case report and literature. *Neuromusc Disord* 1993; 3 : 335–9.
- [19] Brueton LA, Huson SM, Cox PM, Shirley I, Thompson EM, Barnes PR, et al. Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the Pena-Shokeir phenotype. *AM J Med Genet* 2000; 92 : 1–6.
- [20] Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update : maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology* 2000; 62 : 332–41.
- [21] Verspyck E, Mandelbrot L, Dommergues M, Huon C, Woimant F, Baumann C, et al. Myasthenia gravis with polyhydramnios in the fetus of an asymptomatic mother. *Prenat Diagn* 1993; 13 : 539–42.
- [22] Wen JC, Liu TC, Chen YH, Chen SF, Lin HC, Tsai WC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis : a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16 : 889–94.
- [23] Lucot JP, Dufour P, Vinatier D, Tordjeman N, Durant-Reville M, Puech F. Myasthénie et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25 : 179–85.
- [24] Gardnerova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, Sadovsky O, et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48 : 50–4.
- [25] Eymard B, Morel E, Dulac O, Moutard-Codou ML, Jeannot E, Harvey JP, et al. Myasthenie et grossesse : étude clinique et immunologique de 42 cas (21 myasthénies néonatales). *Rev Neurol* 1989; 145 : 696–701.
- [26] Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lindo MM, Minici C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52 : 447–52.
- [27] Cheng I, Lin CH, Lin MI, Lee JS, Chiu HC, Mu SC. Outcome of myasthenia gravis mothers and their infants. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48 : 141–5.
- [28] Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivasevic M. Myasthenia gravis in pregnancy : report of 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol* 2002; 104 : 21–5.
- [29] Eden RD, Gall SA. Myasthenia gravis and pregnancy : a reappraisal of thymectomy. *Obstet Gynecol* 1983; 62 : 328, 23.
- [30] Fennel DF, Ringel SP. Myasthenia gravis and pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1997; 41 : 414–9.
- [31] Gveric-Ahmetasevic S, Colić A, Elvedji-Gasparović V, Gverić T, Vukelić V. Can neonatal myasthenia gravis be predicted? *J Perinat Med* 2008; 36 : 503–6.
- [32] Daskakalis GJ, Papagergiou IS, Petrogiannis ND, Antsaklis AJ, Michalas S. Myasthenia gravis and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* 2000; 89 : 201–4.
- [33] Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M. Myasthénie et grossesse : l'atteinte du nouveau-né peut-être révélatrice. *Arch Ped* 2000; 7 : 263–6.
- [34] O'caroll P, Bertorini TE, Jacob G, Mitchell CW, Graff J. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new – onset anti – MuSK – mediated myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 11 : 69–71.
- [35] Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 : 536–40.
- [36] Cooker J, Thomson RM. Multiple smooth hypertrophies in a new born infant. *Arch Dis Child* 1966; 41 : 514–8.
- [37] Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine induced microcephaly. *Neurology* 2000; 54 : 1873–4.
- [38] Ramirez C, de Seze J, Delrieu O, Stojkovic T, Delalande S, Fourrier F, et al. Myasthenia gravis and pregnancy : clinical course and management of delivery and the post-partum phase. *Rev Neurol* 2006; 162 : 330–8.

2.6. Grossesse et sclérodermie systémique

I. Marie, E. Verspyck

Points clés

- La fertilité des femmes ne semble pas affectée par la sclérodermie systémique (SSc).
- Les paramètres suivants constituent des contre-indications à la grossesse, car ils sont prédictifs d'un risque très élevé de complications materno-fœtales, *i.e.* : 1) une SSc évoluant depuis moins de 4 ans; 2) une cardiomyopathie sévère; 3) une hypertension artérielle pulmonaire; 4) une pneumopathie interstitielle diffuse évoluée; et 4) un antécédent de crise rénale sclérodermique.
- Le risque de taux de fausses couches/avortements spontanés n'est pas augmenté dans la SSc.
- Une vasculopathie décidual est décrite, s'intégrant dans le cadre de la vasculopathie liée à la SSc.
- La prématurité, les retards de croissance fœtale (intra-utérins) et les naissances de nouveau-nés de très faible poids (<1 500 grammes) sont plus fréquents au cours de la SSc.
- En cas de survenue d'une crise rénale sclérodermique durant la grossesse, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion devra être débuté en urgence chez les patientes, malgré leur effet tératogène.
- Lors de l'accouchement, il est préconisé de réchauffer la salle de travail et d'utiliser des solutés de perfusion chauffés.

critère majeur et au moins 2 critères mineurs. La sensibilité et la spécificité de ces critères étaient médiocres, étant estimées à 75 % et 72 %, respectivement [4].

En 2013, Van Den Hoogen et al. [4] ont élaboré de nouveaux critères diagnostiques de SSc, *i.e.* :

- sclérose des doigts des mains avec extension proximale au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes (*critère suffisant*) (9 points);
- sclérose des doigts (compter seulement le score le plus élevé) :
 - doigts boudinés (2 points),
 - sclérodactylie (4 points);
- lésions pulpaire (compter seulement le score le plus élevé) :
 - ulcères digitaux pulpaire (2 points),
 - cicatrices d'ulcères digitaux (3 points);
- télangiectasies (2 points);
- anomalies à la capillaroscopie péri-unguéal (2 points);
- hypertension artérielle pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle diffuse (*score maximal de 2*) :
 - hypertension artérielle pulmonaire (2 points),
 - pneumopathie interstitielle diffuse (2 points).
- phénomène de Raynaud (3 points);
- autoanticorps de la SSc : anticorps : anti-centromère, anti-topoisomérase I (anti-Scl 70), anti-ARN polymérase III (*score maximal de 3*) :
 - anti-centromère (3 points),
 - anti-topoisomérase I (3 points),
 - anti-ARN polymérase III (3 points).

Le diagnostic de SSc est retenu lorsque le score total est = 9; les sensibilité et spécificité de ces nouveaux critères sont bonnes, étant évaluées à 91 % et 92 %, respectivement [4].

Par ailleurs, deux formes de SSc ont été individualisées [5] :

- les SSc *cutanées diffuses* : au cours desquelles l'atteinte cutanée s'étend au tronc et au-delà des coudes et des genoux aux membres, avec présence d'anticorps anti-topoisomérase I;
- les SSc *cutanées limitées* : au cours desquelles l'atteinte cutanée peut toucher les membres

Présentation de la pathologie

La sclérodermie systémique est une connectivite, d'étiologie inconnue, caractérisée par une sclérose cutanée, des manifestations microcirculatoires et des complications viscérales [1, 2].

Critères diagnostiques

En 1980, des critères diagnostiques de SSc ont été établis par l'*American College of Rheumatology* [3]. Le diagnostic de SSc est retenu lorsqu'il existe un

sans dépasser les coudes aux membres supérieurs ni les genoux aux membres inférieurs. La forme cutanée limitée est associée à la présence d'anticorps anti-centromère.

Atteintes cliniques

Phénomène de Raynaud

Il est quasi constant [6] et d'emblée sévère, pouvant se compliquer de nécrose(s) digitale(s) au niveau des mains.

Manifestations cutanées

Elles se traduisent par :

- 1) une sclérodactylie (figure 2.3), une sclérose cutanée des membres et du tronc ;
- 2) des télangiectasies des mains et du visage ;
- 3) une sclérose péri-buccale responsable de microstomie ;
- 4) des calcinose sous-cutanées.

Manifestations pulmonaires

La pneumopathie interstitielle diffuse, qui survient chez 80 % des patients, reste la première cause de mortalité au cours de la SSc [1]. L'hypertension artérielle pulmonaire touche 10 % des patients, et constitue un facteur de mauvais pronostic avec un taux de survie inférieur à 60 % à 3 ans [1].



Figure 2.3. Atteinte cutanée de sclérodermie systémique : sclérodactylie, rétraction en flexion des doigts, et résorption des phalanges digitales terminales due à une acro-ostéolyse.

Manifestations digestives

Si tous les étages du tube digestif peuvent être intéressés, l'atteinte œsophagienne est la plus fréquente (90 %) ; les signes d'appel sont en rapport avec le reflux gastro-œsophagien et la réduction du péristaltisme œsophagien, pouvant aboutir à une œsophagite ulcérée et/ou un endobrachyœsophage [1, 2].

Atteinte cardiaque

Il peut s'agir d'une fibrose myocardique avec insuffisance cardiaque, d'une atteinte péricardique, de troubles de la conduction et/ou du rythme [7].

Atteinte rénale

La crise rénale sclérodermique est définie par la survenue d'une hypertension artérielle maligne avec insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie et microangiopathie thrombotique sans autre étiologie retrouvée que la SSc ; l'analyse histologique rénale décèle un aspect des artères rénales en « peau d'oignon » due à la prolifération endothéliale [8]. La crise rénale sclérodermique est une complication rare (5–10 %) mais grave, apparaissant plus volontiers dans les SSc diffuses rapidement évolutives [8].

Fertilité

La fertilité des femmes ne semble pas affectée par la SSc. Ainsi, Steen et al. [2] ont rapporté que les taux d'infertilité étaient superposables chez 214 patientes porteuses de SSc, 167 ayant une polyarthrite rhumatoïde et 105 témoins ; de plus, la proportion de grossesses observées en un an était identique entre les trois groupes (37 % vs 40 % vs 43 %, respectivement). Dans cette série, les causes d'infertilité au cours de la SSc étaient : une endométriose (36,4 %), une obstruction tubaire (9,1 %), des troubles hormonaux (17,3 %) et une infertilité du partenaire (9,1 %) [2]. Ces données soulignent qu'il est licite de réaliser un bilan étiologique d'infertilité chez ces patientes avant d'incriminer la SSc ; il importe de rappeler que le cyclophosphamide (agent alkylant) est responsable d'une hypo- ou d'infertilité en fonction des doses cumulées utilisées chez les patientes.

Avis conceptionnel

Avant tout projet de grossesse, une consultation préconceptionnelle est indispensable, afin de rechercher des contre-indications à la grossesse. En effet, les paramètres suivants constituent des contre-indications à la grossesse, car ils sont prédictifs d'un risque très élevé de complications materno-fœtales au cours de la SSc, *i.e.* :

- une SSc évoluant depuis moins de 4 ans ;
- une cardiomyopathie sévère avec fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 30\%$;
- une hypertension artérielle pulmonaire ;
- une pneumopathie interstitielle diffuse évoluée avec capacité vitale forcée $\leq 50\%$;
- un syndrome de malabsorption ;
- une hypertension artérielle mal contrôlée, même en l'absence d'antécédent de crise rénale sclérodermique ;
- un antécédent de crise rénale sclérodermique, compliquée ou non d'insuffisance rénale chronique [9–12].

L'accent doit également être mis sur le fait que les patientes ayant une SSc diffuse < 4 ans avec anticorps anti-ARN polymérase III, sont celles qui présentent une SSc rapidement évolutive et agressive. Dans ce groupe de patientes, la grossesse n'est pas recommandée avant la 4^e année suivant le diagnostic de la SSc.

Dans tous les cas, le bilan préconceptionnel devra systématiquement comporter, outre un examen clinique complet à la recherche de complications viscérales de la maladie, un bilan biologique (urée, créatinine, numération formule sanguine, profil immunologique) et paraclinique (explorations fonctionnelles respiratoires et échographie-Doppler cardiaque).

Les médicaments, faisant partie du traitement de la SSc et présentant un risque tératogène devront être interrompus, comme : les immunosuppresseurs (méthotrexate, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; de même, la corticothérapie à dose quotidienne ≥ 15 mg est contre-indiquée chez tous les patients ayant une SSc, car elle constitue un facteur de risque important de survenue d'une crise rénale sclérodermique [2, 9–12].

De surcroît, les patientes devront être rassurées sur le fait que la SSc n'est pas une affection héréditaire. Enfin, un autre élément primordial pour le

bon déroulement de la grossesse est le partenariat entre le médecin spécialiste de la SSc prenant en charge la patiente et l'obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risque.

Effets de la sclérodermie systémique sur la grossesse

Fausses couches et avortements spontanés

Dans les séries les plus anciennes, les fausses couches et les avortements spontanés étaient plus fréquents au cours de la SSc que dans la population générale [9, 13]. Cependant, dans un travail incluant 99 grossesses chez 59 patientes ayant une SSc, la fréquence des fausses couches/avortements spontanés ne différait pas de celle des témoins (14,3 % vs 13,3 %), hormis pour le sous-groupe des femmes ayant une SSc diffuse (42 %) [14]. De même, Steen et al. [9] ont décrit un taux de fausses couches similaires chez des femmes porteuses de SSc comparées à celles ayant une polyarthrite rhumatoïde et en bonne santé (9,9 % vs 7,5 % vs 7,5 %) ; ces auteurs ont relevé que le pourcentage des fausses couches était plus élevé au cours des formes diffuses que limitées (24 % vs 12 %) [9]. En 2012, l'étude IMPRESS (*Italian Multicentric Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis*), regroupant 109 grossesses chez 99 patientes avec une SSc, a montré un taux faible de fausses couches spontanées (< 10 semaines de grossesse) précoces (4 %) ou tardives (2 %) ; de manière intéressante, ces taux étaient moins élevés que ceux observés chez ces mêmes femmes lors de leurs précédentes grossesses (25 % et 5 %, respectivement) [11]. Ces derniers résultats démontrent l'intérêt du suivi étroit en milieu spécialisé de ces grossesses à risque au cours de la SSc.

Enfin, Marie et al. [15] ont constaté une prévalence accrue des anticorps anticardiolipine et anti- β_2 GPI et d'anticoagulant circulant chez les patientes ayant une SSc par rapport aux témoins (19 % vs 2 %), mais les antécédents de fausses couches/avortements spontanés étaient identiques chez les patientes porteuses de SSc avec ou sans anticorps antiphospholipides.

Prématurité

Dans l'étude de Steen et al. [9], la prévalence de prématurité était plus élevée chez les patientes porteuses de SSc (91 grossesses) que chez les témoins (29 % vs 5 %) ; au cours de la SSc, les causes de prématurité étaient classiques, englobant : un travail spontané (n = 7), une rupture précoce des membranes (n = 3), une hémorragie placentaire (n = 2), une hypertension artérielle sévère (n = 4) dont une crise rénale sclérodermique. En outre, ces investigateurs ont noté que le taux de prématurité était très élevé (65 %) dans le groupe des patientes ayant une SSc diffuse < 4 ans [9]. Malgré l'incidence accrue de la prématurité, la proportion des naissances viables était superposable chez les patientes ayant une SSc limitée (84 %) ou diffuse (77 %) par rapport aux témoins (84 %).

Par ailleurs, dans l'étude IMPRESS, incluant 99 patientes d'âge moyen 32 ans, la durée médiane d'évolution de la SSc lors de grossesse était de 5 ans [11]. Les patientes porteuses de SSc, comparées aux témoins (n = 3 939), présentaient plus fréquemment des naissances prématurées : 1) entre 34 et 37 semaines (26 % vs 12 %) ; et 2) avant 34 semaines (10 % vs 5 %) [11]. En analyse multivariée, la corticothérapie était associée à la prématurité au cours de la SSc (OR : 3,63 ; IC 95 % : 1,12-12,78) ; en revanche, un traitement oral par vitamine B9 constituait un facteur protecteur de la prématurité (OR : 0,30 ; IC 95 % : 0,10-0,85) [11].

Retard de croissance fœtale

Le retard de croissance fœtale (intra-utérin) est déterminé par une circonférence abdominale < 5^e percentile pour l'âge gestationnel. Au cours de la SSc, Chakravarty et al. [16] ont signalé un risque accru de retard de croissance fœtale (OR : 3,78 ; IC 95 % : 1,51-9,28). De même, un autre travail, incluant 133 patientes porteuses de SSc, a trouvé un taux supérieur de retard de croissance fœtale par rapport aux femmes en bonne santé (OR : 3,9 ; IC 95 % : 1,2-12,3) [12]. Enfin, dans l'étude IMPRESS, la proportion des retards de croissance fœtale était plus élevée chez les 99 patientes ayant une SSc (109 grossesses) que chez les 3 939 témoins (6 % vs 1 %) [11]. Cependant, des études cas-témoins ont indiqué que la mortalité néonatale n'était pas augmentée chez les patientes ayant une SSc, comparées aux femmes en bonne santé [9, 11, 14].

Nouveau-nés de faible poids

Les nouveau-nés de faible poids présentent, par définition, un poids à la naissance < 10^e percentile pour l'âge gestationnel. Steen et al. [9] ont décelé que les patientes souffrant de SSc accouchaient plus souvent de nouveau-nés de faible poids (< 2 500 g) comparées aux femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde et aux témoins (10 % vs 4 % vs 2 %). Par ailleurs, dans l'étude IMPRESS, la proportion des nouveau-nés de très faible poids à la naissance (< 1 500 g) était aussi plus importante chez les patientes atteintes de SSc que chez les femmes en bonne santé (5 % vs 1 %) [11].

Pathologie placentaire

Des anomalies placentaires ont été décrites au cours de la SSc, qui s'intègrent dans le cadre de la vasculopathie associée à la maladie. Chez les patientes ayant une SSc, les analyses histologiques placentaires ont ainsi mis en évidence des lésions responsables d'hypoperfusion placentaire (voisines de celles observées dans les grossesses compliquées d'hypertension artérielle), comme : une fibrose stromale, une dysplasie mésoenchymateuse, des infarctus villositaires ; les études complémentaires ont objectivé une surexpression de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), du *placental growth factor* ainsi que du *connective tissue growth factor* (CTGF) au niveau des cellules placentaires, des parois vasculaires et du stroma placentaires [17, 18]. De surcroît, une chorioamnionite a parfois été constatée [17]. En définitive, cette vasculopathie déciduale explique, en partie, le retard de croissance fœtale et le faible poids des nouveau-nés observés chez ces patientes.

Autres complications

Au cours de la SSc, les risques suivants sont également accrues au cours de la grossesse : pré-éclampsie, placenta praevia, rupture prématurée des membranes et hémorragies gynécologiques [8].

Effets de la grossesse sur la sclérodermie systémique

De manière globale, Steen et al. [12] ont trouvé que la SSc était stable (61 %), s'améliorait (20 %) ou s'aggravait (20 %) durant la grossesse.

Atteintes cutanées, microcirculatoires, digestives, cardiaques et pulmonaires

L'étude IMPRESS a montré que pendant la grossesse :

- il n'y avait pas d'aggravation de la sclérose cutanée;
- le phénomène de Raynaud (32 %) et les ulcères digitaux (22 %) s'amélioraient;
- le reflux gastro-œsophagien (19 %) et la dyspepsie (10 %) s'aggravaient;
- la pneumopathie interstitielle diffuse (capacité vitale forcée > 50 %) et la cardiomyopathie (fraction d'éjection ventriculaire gauche > 30 %) peu sévères demeuraient stables [8, 11].

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une contre-indication formelle à la grossesse au cours de la SSc [8, 11]. En effet, l'augmentation du débit cardiaque durant la grossesse est responsable d'une majoration de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le risque de mortalité fœto-maternelle est très élevé (20–50 %) chez ces patientes ayant une hypertension artérielle pulmonaire; en raison de ce taux de létalité élevé, la réalisation d'une interruption thérapeutique de grossesse est recommandée dans ce sous-groupe de patientes [8, 11].

Crise rénale sclérodermique

La crise rénale sclérodermique constitue la complication la plus redoutée au cours de la grossesse; elle survient, en règle générale, pendant le 3^e trimestre de la grossesse [8]. Le diagnostic différentiel principal de la crise rénale sclérodermique est la pré-éclampsie. Si l'hypertension artérielle sévère et l'anémie hémolytique mécanique sont présentes dans ces deux pathologies, l'accent doit être mis sur le fait que :

- l'absence d'hyperuricémie, d'anomalies du bilan hépatique, l'augmentation quotidienne de la créatininémie, l'élévation du taux de rénine plasmatique sont en faveur du diagnostic de crise rénale sclérodermique;

- l'élévation du taux du facteur de croissance placentaire et de la tyrosine kinase 1 « fms-like » orientent vers la pré-éclampsie [11].

Dans un travail prospectif, regroupant 91 grossesses, Steen et al. [9] ont rapporté trois crises rénales sclérodermiques chez les patientes ayant une SSc diffuse < 4 ans (en moyenne 2,2 ans); ce taux de crise rénale sclérodermique ne différait pas de celui qui était observé chez les patientes avec SSc diffuse, en dehors de la grossesse. De même, l'étude IMPRESS n'a pas fait état d'épisode de crise rénale sclérodermique au cours de la grossesse [12].

Prise en charge de la grossesse

Un élément primordial pour le bon déroulement de la grossesse au cours de la SSc est le partenariat entre :

- le médecin spécialiste de la SSc prenant en charge la patiente;
- l'obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risque;
- l'anesthésiste.

Rôle du médecin spécialiste de la SSc

Le suivi par le médecin spécialiste de la SSc inclura un examen clinique complet, afin d'éliminer la survenue de complications viscérales de la maladie. Une surveillance hebdomadaire de la pression artérielle est nécessaire; durant le 3^e trimestre de la grossesse, la mesure de la pression artérielle sera intensifiée, avec contrôle 3 à 5 fois par semaine de la pression artérielle, tout particulièrement dans le groupe ayant une SSc diffuse.

Par ailleurs, un traitement oral par vitamine B9 sera initié systématiquement chez toutes les patientes durant toute la grossesse, ce traitement constituant un facteur protecteur de la prématurité au cours de la SSc [11].

En outre, un contrôle mensuel de la fonction rénale (créatininémie) et de la bandelette urinaire est licite; une recherche de stigmates biologiques de crise rénale sclérodermique devra être systématiquement pratiquée chez les patientes présentant une élévation de la pression artérielle.

La découverte d'une hypertension artérielle, en l'absence de crise rénale sclérodermique, justifie l'instauration d'un traitement antihypertenseur approprié. Si l'hypertension artérielle est secondaire à une crise rénale sclérodermique, une prise en charge des patientes en unité de soins intensifs est cruciale; le traitement de la crise rénale sclérodermique repose sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui seront institués en urgence. De fait, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion améliorent le pronostic de la crise rénale sclérodermique (réduction de la mortalité materno-fœtale de 50 % à 10 %) [8, 11]; il ne faut toutefois pas méconnaître l'effet tératogène potentiel (durant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse) des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, tels que : anhydramnios, atrophie rénale, hypoplasie pulmonaire, mort fœtale [8, 11].

En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente ayant une SSc compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire, une interruption de grossesse doit être discutée. Cependant, si les patientes souhaitent poursuivre leur grossesse, un suivi avec un pneumologue spécialisé dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire est indiqué. Le traitement anticoagulant par anti-vitamines K sera relayé par une héparine de bas poids moléculaire. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 sont tératogènes et devront être arrêtés pendant la grossesse; des observations ponctuelles de grossesses menées à terme chez des patientes ayant une SSc compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire traitée par époprosténol et sildénafil ont été publiées [9, 11].

Rôle de l'obstétricien spécialisé

Chez les patientes porteuses d'une SSc, la prise en charge obstétricale et l'accouchement devront être réalisés dans une maternité, au minimum, de type 2. Le suivi par l'obstétricien spécialisé dans les grossesses à haut risque devra comporter une surveillance mensuelle :

- du poids maternel;
- de la croissance fœtale par échographie et du rythme cardiaque fœtal. Chez les patientes ayant des anticorps anti-SSA-Ro, ce contrôle est primordial toutes les semaines à partir de la 16^e semaine de grossesse, afin de dépister précocement des anomalies fœtales et/ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire [8];

- des échanges materno-fœtaux par un Doppler des artères ombilicales et utérines, afin d'apprécier le risque de complications vasculaires placentaires [8].

En outre, l'obstétricien ne devra pas méconnaître les difficultés d'accouchement par voie basse qui peuvent être liées à des rétractions des membres inférieurs chez les patientes. Le recours à une césarienne peut être nécessaire, et il n'est pas contre-indiqué au cours de la SSc. Lors de la réalisation d'épisiotomies voire de césariennes, une attention particulière devra être portée à la réalisation des sutures chez ces patientes qui ont des troubles microcirculatoires [9, 11].

Enfin, en cas de menace d'accouchement prématuré, les inhibiteurs calciques doivent être préférés, compte tenu du risque d'ischémie myocardique.

Rôle de l'anesthésiste

Une consultation avec l'anesthésiste est indispensable avant l'accouchement au cours de la SSc. Cette consultation permet de vérifier :

- la disponibilité des voies d'abord veineuses de bon calibre, en rapport avec la sclérose cutanée diffuse chez ces patientes;
- l'absence de difficultés à l'intubation liées à : 1) une microstomie; 2) des télangiectasies buccales et/ou nasales pouvant être responsables de complications hémorragiques; et 3) un risque accru de pneumopathie d'inhalation favorisée par le reflux gastro-œsophagien [8, 11].

Ainsi, une anesthésie péridurale devra toujours être préférée au cours de la SSc; il est recommandé d'utiliser des doses plus faibles d'anesthésiants chez ces patientes, compte tenu du risque de bloc moteur et sensitif prolongé après l'accouchement [8, 11].

Enfin, d'autres mesures sont préconisées en raison des troubles microcirculatoires liés à la SSc; il s'agit du réchauffement de la salle de travail pendant l'accouchement, l'utilisation de solutés de perfusion chauffés et de couvertures chauffantes [8, 11].

Suivi en post-partum

Durant le post-partum, un suivi étroit est nécessaire, en raison du risque de recrudescence des complications microcirculatoires, cutanées, cardiovasculaires

et pulmonaires, et notamment chez les patientes ayant une SSc diffuse < 4 ans [8, 11]. Dans l'étude IMPRESS, le score de sclérose cutanée s'aggravait chez 15 % des patientes après l'accouchement [11].

Il faut aussi rappeler que les traitements interrompus pendant la grossesse devront être repris le plus précocement possible, en vérifiant qu'ils ne sont pas contre-indiqués pendant l'allaitement en cas de désir d'allaitement par les patientes.

Références

- [1] Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13 : 151–6.
- [2] Marie I, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Delayed gastric emptying determined using the 13C-octanoic acid breath test in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 : 2346–55.
- [3] Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23 : 581–90.
- [4] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65 : 2737–47.
- [5] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15 : 202–5.
- [6] Marie I. Raynaud's phenomenon. *Rev Prat* 2012; 62 : 569–75.
- [7] Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al; EUSTAR co-authors. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 218–21.
- [8] Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2012; 11 : A515–9.
- [9] Steen VD, Medsger Jr TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 : 763–8.
- [10] Chakravarty EF. Vascular complications of systemic sclerosis during pregnancy. *Int J Rheumatol* 2010; 2010, pii : 287248. doi : 10.1155/2010/287248. Epub 2010 Aug 11.
- [11] Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Brief report : successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis : an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 2012; 64 : 1970–7.
- [12] van Wyk L, van der Marel J, Schuerwegh AJ, et al. Increased incidence of pregnancy complications in women who later develop scleroderma : a case control study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 : R183.13.
- [13] Steen VD, Conte C, Day N, et al. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32 : 151–7.
- [14] Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 15–20.
- [15] Marie I, Jouen F, Hellot MF, et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant : prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008; 158 : 141–4.
- [16] Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008; 111 : 927–34.
- [17] Chakravarty E. Pre-disease pregnancy complications and systemic sclerosis : pathogenic or pre-clinical? *Arthritis Res Ther* 2012; 14 : 102.
- [18] Doss BJ, Jacques SM, Mayes MD, et al. Maternal scleroderma : placental findings and perinatal outcome. *Hum Pathol* 1998; 29 : 1524–30.

PLAN DU CHAPITRE

Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse

Dépistage de dysthyroïdies pendant la grossesse

Hypothyroïdie et grossesse

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

En cas d'hypothyroïdie périphérique déjà connue avant la grossesse

En cas d'euthyroïdie préconceptionnelle et positivité des ATPO

Suivi de grossesse

En cas de traitement pour HV ou HIC

En cas d'euthyroïdie et ATPO positifs en préconceptionnel

Risques et conséquences de l'hypothyroïdie sur la grossesse

Retentissement maternel

Retentissement fœtal

Risques et conséquences de la grossesse sur l'hypothyroïdie

Traitement

Suivi post-partum

Hyperthyroïdie et grossesse

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences sur la grossesse et sur le fœtus

Risques de la grossesse sur la maladie

Traitement

Suivi post-partum

Nodules thyroïdiens et cancer thyroïdien

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse et sur le fœtus

Risques de la grossesse sur la maladie

Traitement

Suivi post-partum

Apport iodé et grossesse

Physiopathologie

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences de la carence iodée sur la grossesse et sur le fœtus

Traitement

Données épidémiologiques

Diabète de type 1

Diabète de type 2

Diabète gestationnel

Retentissement de la grossesse sur le diabète

Adaptations physiologiques du métabolisme glucidique

Complications métaboliques aiguës du diabète au cours de la grossesse

Hypoglycémie

Acidocétose

Conséquences de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

Complications de macroangiopathie

Complications de microangiopathie

Conséquences du diabète sur la grossesse

Complications embryonnaires

Fausse couches précoces

Malformations congénitales

Complications fœtales

Macrosomie

Mort fœtale in utero

Conséquences du diabète sur le déroulement de la grossesse

Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

Prématurité

Complications infectieuses

Avis préconceptionnel : programmation de la grossesse

Prévention des malformations congénitales

Bilan du retentissement du diabète

Dépistage du diabète de type 2

Traitements diabétologiques

Objectifs glycémiques

Dietétique

Insuline

Antidiabétiques oraux

Suivi de grossesse : surveillance obstétricale

Surveillance échographique du fœtus

Surveillance de la vitalité fœtale

Accouchement

Le terme

Voie d'accouchement

Suivi en post-partum

Conclusion

Adénome à prolactine

Définition

Épidémiologie

Physiopathologie

Diagnostic

Clinique

Biologie

Imagerie

Traitement

Avis préconceptionnel

- Syndrome tumoral
- Risques des traitements médicamenteux chez la femme
- Risques des traitements médicamenteux chez le fœtus

Suivi de grossesse

- En cas de microadénome
- En cas de macroadénome

Conséquences de la grossesse sur l'adénome hypophysaire

- Suivi en post-partum

Insuffisance surrénale

- Définition
- Cadres étiologiques
 - Insuffisance surrénale dite primitive (ISP)
 - Insuffisance surrénale secondaire (ISS) ou déficit corticotrope
- Conséquences et risques de l'IS indépendamment de la cause et du contexte de grossesse

Au plan vasculaire

- Métabolisme glucidique
- Troubles ioniques
- Présentation clinique et biologique de l'IS non traitée, en dehors de la grossesse
- Outils disponibles pour le diagnostic hormonal de l'IS

Influence de la grossesse sur les fonctions corticosurrénales maternelles

Risques potentiels de l'IS sur la mère

Présentation clinique de l'insuffisance surrénale, non préalablement diagnostiquée, pendant la grossesse

Diagnostic hormonal d'IS chez la femme enceinte

Prise en charge de l'insuffisance surrénale aiguë chez une femme enceinte

- En dehors de l'urgence
- En cas de décompensation avec IS aiguë

Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë pendant la grossesse et l'accouchement

3.1. Pathologies thyroïdiennes et grossesse : conduites pratiques

L. Bricaire, L. Groussin, D. Luton

Points clés

- La pathologie thyroïdienne est très fréquente chez la femme enceinte et doit faire l'objet d'un dépistage pour l'instant ciblé.
- L'équilibre thyroïdien maternel est fondamental pour le développement harmonieux de la grossesse et du fœtus.
- La carence en iode, même modérée est un problème de santé publique en France.

Les pathologies thyroïdiennes sont fréquentes chez la femme, avec quelques particularités au cours de la grossesse. Des recommandations récentes ont été publiées par l'Endocrine Society concernant la conduite à tenir en cas de pathologie thyroïdienne pendant la grossesse [1] et complètent celles éditées un an plus tôt par la Société Américaine d'Endocrinologie, l'ATA (American Thyroid Association) [2].

Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, les besoins en iode (environ 150 µg/J en dehors de la grossesse) sont majorés du fait d'une augmentation de sa clairance rénale et du transfert transplacentaire de l'iode inorganique

vers le fœtus. Par ailleurs, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde est accrue du fait d'une augmentation de la *thyroxin binding globulin* (TBG), de l'action *thyroid stimulating hormone* (TSH)-like de l'hormone gonadotrope chorionique (hCG), et de la désiodase de type III placentaire transformant la T4 d'origine maternelle en reverse T3. Enfin, l'activité immunologique maternelle est partiellement supprimée, ce qui entraîne une diminution des anticorps antithyroïdiens (notamment anticorps anti-récepteurs de la TSH, ARTSH) avec un rebond en post-partum. Les anticorps antithyroïdiens et les antithyroïdiens de synthèse franchissent la barrière placentaire [3, 4], la T4 libre (T4L) aussi mais de façon moins importante.

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement neurologique fœtal. La thyroïde fœtale n'est fonctionnelle qu'au 2^e trimestre de grossesse. Le fœtus est donc entièrement dépendant de l'activité thyroïdienne maternelle au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Dépistage de dysthyroïdies pendant la grossesse

Une dysfonction thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, auto-immunité thyroïdienne)

peut être responsable de complications maternelles et fœtales au cours de la grossesse. Son dépistage précoce, notamment de l'hypothyroïdie, par un test simple qu'est le dosage de TSH, pourrait permettre d'éviter certaines complications et son intérêt, en prenant en compte le rapport bénéfice-coût, a été soumis à discussion aux cours des dernières recommandations américaines.

- Un dépistage systématique par dosage de la TSH n'est pas recommandé en préconceptionnel. En revanche, un *dépistage ciblé* par un *dosage de la TSH* est recommandé en cas de désir de grossesse chez les femmes présentant :
 - âge > 30 ans;
 - pathologie auto-immune thyroïdienne, hypothyroïdie ou antécédent familial de pathologie auto-immune thyroïdienne;
 - goitre;
 - anticorps antithyroïdiens positifs, notamment anticorps anti-thyropéroxydase (ATPO);
 - symptômes évoquant une hypothyroïdie;
 - diabète de type 1 ou autre pathologie auto-immune;
 - infertilité;
 - antécédent de fausse couche ou accouchement prématuré;
 - antécédent de radiothérapie cervicale ou cérébrale ou chirurgie thyroïdienne;
 - traitement par lévothyroxine en cours;
 - résidence dans une région de carence iodée.

Si une hypothyroïdie est diagnostiquée avant la grossesse, il est recommandé d'introduire un traitement par lévothyroxine afin d'obtenir une TSH < 2,5 mUI/L. Ce traitement sera arrêté en absence de grossesse ou dans le post-partum.

- Toute femme traitée par lévothyroxine désirant une grossesse doit avoir un dosage de la TSH avant la grossesse et le traitement doit être adapté pour obtenir une TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/L. Elle doit être informée de la nécessité d'augmenter les doses en cas de grossesse et de consulter un médecin dès retard de règles afin de réaliser un dosage de TSH. Pour certains auteurs, il est également recommandé d'augmenter la dose de lévothyroxine de 30 % au diagnostic de grossesse.
- Un dosage systématique des anticorps ATPO n'est pas recommandé en préconceptionnel ou en début de grossesse.

Une patiente ayant des anticorps ATPO antérieurement connus positifs présente un risque plus élevé de fausse couche [1], accouchement prématuré,

hypothyroïdie et thyroïdite du post-partum. Elle doit réaliser un dosage de TSH en préconceptionnel puis aux 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse (couplé alors à la T4 libre). Une seule étude a montré une diminution du taux de fausses couches en cas de traitement par lévothyroxine. Ce traitement ne peut donc pas être recommandé en l'absence d'hypothyroïdie [5].

- Les auteurs des recommandations récentes ne se sont pas accordés sur la question du dosage de la TSH chez les femmes enceintes [1]. Certains recommandent un dosage de TSH chez toutes les femmes enceintes à la première visite de grossesse ou à la 9^e semaine; d'autres recommandent un dépistage ciblé chez les femmes à risque (facteurs cités ci-dessus).
- En cas de :
 - $TSH \geq 2,5$ mUI/L (3 mUI/L au 2^e trimestre) : un traitement par lévothyroxine doit être initié,
 - $2,5 \leq TSH \leq 10$ mUI/L : la lévothyroxine doit être débutée à la dose de 50 µg/J.
- Un dosage de TSH entre 6 et 12 semaines après l'accouchement puis à 6 mois est recommandé chez les femmes à haut risque de thyroïdite du post-partum (positivité des anticorps ATPO, femmes diabétiques de type 1, antécédent de thyroïdite du post-partum, maladie de Basedow en rémission, hépatite virale chronique).

Hypothyroïdie et grossesse

Présentation de la pathologie

Les hypothyroïdies vraies (HV) surviennent dans 0,3 à 0,5 % des grossesses et les hypothyroïdies infra-cliniques (HIC) dans 2 à 3 % des grossesses. Les anticorps anti-TPO sont retrouvés chez 5 à 15 % des femmes en âge de procréer. La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie pendant la grossesse en dehors de la carence iodée est la thyroïdite auto-immune. Une positivité des ATPO chez la femme enceinte est retrouvée chez 80 % des HV et 50 % des HIC [6].

L'HV se définit chez la femme enceinte par une TSH entre 2,5 et 10 mUI/L associée à une diminution de la T4L pour les normes du terme ou par une TSH supérieure à 10 mUI/L. L'HIC se définit par une TSH entre 2,5 et 10 mUI/L avec une T4L normale pour l'âge gestationnel.

Les valeurs normales de TSH au 1^{er} trimestre sont abaissées entre 0,1 et 2,5 mUI/L [7]. Ce qui

signifie qu'une valeur entre 0,4 et 4 mUI/L peut être faussement interprétée comme normale. Les valeurs normales de T4L sont difficiles à interpréter pendant la grossesse. La T4 totale s'élève rapidement pendant le 1^{er} trimestre de grossesse pour atteindre 150 % des valeurs normales d'une femme non enceinte (élévation de la TBG induite par les estrogènes). Les valeurs de T4 totale aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse correspondent aux valeurs normales hors grossesses (5–12 µg/dL, 50–150 nmol/L) multipliées d'un facteur 1,5.

L'origine auto-immune est confirmée par les titres d'ATPO et anticorps anti-Tg [8].

Avis préconceptionnel

En cas d'hypothyroïdie périphérique déjà connue avant la grossesse

Il est nécessaire d'ajuster le traitement pour obtenir en préconceptionnel une TSH $\leq 2,5$ mUI/L. Il sera nécessaire en cas de grossesse de rapidement augmenter les doses de lévothyroxine.

En cas d'euthyroïdie préconceptionnelle et positivité des ATPO

Il sera nécessaire de surveiller la TSH toutes les 4 à 6 semaines au cours de la grossesse afin de dépister la survenue d'une hypothyroïdie. Cette situation est associée à un risque majoré de fausses couches et d'accouchements prématurés [9]. Les recommandations américaines et internationales ne se prononcent pas sur l'intérêt d'un éventuel traitement préventif en raison du manque d'études de bonne qualité [1, 2].

Suivi de grossesse

En cas de traitement pour HV ou HIC

Dosage de la TSH :

- 30 à 40 jours après toute modification thérapeutique ;
- toutes les 4 semaines à 6 semaines ensuite.

En cas d'euthyroïdie et ATPO positifs en préconceptionnel

Dosage de la TSH toutes les 4 à 6 semaines.

Risques et conséquences de l'hypothyroïdie sur la grossesse

Retentissement maternel

Les femmes atteintes d'hypothyroïdie ont un risque d'infertilité et une prévalence de fausses couches, anémie, hypertension gestationnelle, décollement placentaire et hémorragie du post-partum augmentés [10, 11].

Les taux de TSH maternelle dans les valeurs supérieures de la normale sont également associés à une augmentation du taux de fausses couches.

Retentissement fœtal

Une hypothyroïdie maternelle avérée non traitée est associée à des risques fœtaux : prématurité, petit poids de naissance, détresse respiratoire néonatale. Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires au développement fœtal normal [12]. Dans les régions sévèrement ou modérément carencées en iode, on observe une réduction du quotient intellectuel chez les enfants, corrigé par la supplémentation gestationnelle en iode. Dans les régions non carencées en iode, on observe chez les enfants de mères hypothyroïdiennes non traitées pendant leur grossesse des anomalies dans les scores de développement neuropsychologique, les quotients intellectuels (QI), les capacités d'apprentissage à l'école [13]. Une T4L maternelle abaissée en début de grossesse et restant basse jusqu'à plus de 24 semaines de grossesse est associée à un déficit du développement psychomoteur significatif chez l'enfant [14]. En cas HIC, une étude a retrouvé une augmentation de risque d'accouchement prématuré [15] et un taux plus élevé de transfert fœtal en unité de soins intensifs et de taux de syndrome de détresse respiratoire [11].

Risques et conséquences de la grossesse sur l'hypothyroïdie

Au cours de la grossesse, les réponses immunitaires sont modifiées afin d'empêcher un rejet fœtal, avec notamment une augmentation d'activité du système immunitaire de type Th2 et diminution du système Th1. Il s'agit donc d'une période de relative latence et amélioration des maladies auto-immunes comme la thyroïdite de Hashimoto [16]. On assiste à une relative diminution des anticorps antithyroïdiens. En revanche, en fin de grossesse ou en post-partum le rétablissement de la balance

entre l'activité immunologique de type Th1 et Th2 peut entraîner une exacerbation de la thyroïdite [17].

Traitement

Il est basé sur la lévothyroxine, en condition d'apport nutritionnel suffisant en iode [16].

Les besoins sont majorés pendant la grossesse, il convient donc :

- d'augmenter de 30–50 % la dose du traitement prégestationnel sur les 4 à 6 premières semaines de grossesse en cas d'HV connue avant la grossesse (l'augmentation sera plus importante en cas d'absence de tissu thyroïdien persistant : ablation par iode radioactif, thyroïdectomie totale);
- en cas de TSH élevée au cours de la grossesse, la dose de substitution prescrite sera la suivante :
 - $5 \leq \text{TSH} < 10 \text{ mUI/L}$: 25–50 µg par jour;
 - $10 \leq \text{TSH} < 20 \text{ mUI/L}$: 50–75 µg par jour;
 - $\geq 20 \text{ mUI/L}$: 75–100 µg par jour.

Les objectifs sont :

- $\text{TSH} \leq 2,5 \text{ mUI/L}$ au 1^{er} trimestre de grossesse;
- $\text{TSH} \leq 3 \text{ mUI/L}$ aux 2^e et 3^e trimestres.

En cas de TSH dans les normes au cours de la grossesse avec des hormones thyroïdiennes basses, l'attitude est controversée. Le comité de rédaction des recommandations internationales suggère la mise en route d'une substitution partielle après évaluation individuelle et surveillance régulière [1]. En cours de grossesse, le bilan biologique doit comporter le dosage de TSH et de T4L.

Suivi post-partum

Dans la plupart des cas, la dose de lévothyroxine peut être diminuée à la dose requise avant la grossesse.

Il convient d'adapter le traitement en fonction de la clinique et réaliser un dosage de TSH 4 à 6 semaines après l'accouchement.

Hyperthyroïdie et grossesse

Présentation de la pathologie

L'hyperthyroïdie serait présente chez 1 à 3 % des femmes enceintes mais la prévalence d'une thyrotoxicose clinique est estimée à 0,1 à 0,4 % pendant la grossesse [18].

Les symptômes d'hyperthyroïdie peuvent être difficiles à différencier de ceux de la grossesse normale. Deux signes seraient particulièrement évocateurs : l'absence de prise de poids voire un amaigrissement paradoxal et une tachycardie permanente [4]. Le diagnostic repose sur un dosage de TSH effondrée (à interpréter en relation avec la diminution liée à l'effet TSH-like de l'hCG et l'augmentation de la *thyroxine binding globuline* [TBG] pendant la grossesse) et surtout des hormones libres T4 et T3 élevées. Les AR-TSH sont systématiquement dosés pour éliminer une maladie de Basedow [19].

La maladie de Basedow représente 85 % des cas. Elle est le plus souvent diagnostiquée avant le début de la grossesse, rarement pendant. Son diagnostic repose sur la présence d'arguments cliniques pour une pathologie thyroïdienne auto-immune, un goitre typique, une positivité du dosage des anticorps AR-TSH.

Le diagnostic différentiel est la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (0,5 à 10 cas pour 1 000 grossesses) évoquée en cas d'hyperthyroïdie clinique et biologique et en l'absence d'auto-immunité thyroïdienne. Elle se caractérise par des vomissements incoercibles au 1^{er} trimestre de la grossesse responsables d'une perte de poids supérieure à 5 % du poids du corps, d'une déshydratation et parfois cétonurie associée. Elle est liée à l'effet TSH-like de l'hCG et est donc plus fréquente en cas de grossesse gémellaire, môle hydatiforme ou choriocarcinome. Elle évolue favorablement vers une euthyroïdie entre 16 et 20 semaines de grossesse avec normalisation des signes cliniques et du bilan thyroïdien de façon parallèle à la diminution du taux d'hCG [4].

Avis préconceptionnel

Les anticorps AR-TSH traversent la barrière placentaire et peuvent, dans de rares cas (0,01 %), être responsables d'une hyperthyroïdie fœtale (anticorps AR-TSH stimulants), plus rarement d'hypothyroïdie fœtale (anticorps AR-TSH inhibants). Ils peuvent rester présents chez une femme ayant été traitée radicalement (chirurgie ou iode radioactif (¹³¹I)) pour une maladie de Basedow avant la grossesse.

Les recommandations ne se prononcent pas sur la valeur du taux d'anticorps AR-TSH préconceptionnel chez une femme ayant été traitée

radicalement pour une maladie de Basedow ou en cours de traitement permettant d'autoriser une grossesse [1]. Mais elles signalent que le risque d'hyperthyroïdie fœtale existe quand le taux d'anticorps AR-TSH est supérieur ou égal à 3 fois la valeur supérieure de la normale.

Suivi de grossesse

Une surveillance spécifique devra être envisagée en raison du passage transplacentaire et du risque de stimulation thyroïdienne fœtale des anticorps AR-TSH.

- Dosage chez la mère des anticorps AR-TSH avant 22 semaines de gestation en cas de :
 - maladie de Basedow en cours,
 - antécédent personnel de maladie de Basedow traitée par ^{131}I ou thyroïdectomie avant la grossesse,
 - antécédent de nouveau-né avec maladie de Basedow diagnostiquée à la naissance;
- antécédent d'élévation des anticorps AR-TSH.
- En cas d'anticorps AR-TSH négatifs et en l'absence de traitement par antithyroïdiens de synthèse, le risque de dysfonction thyroïdienne fœtale ou néonatal est très faible [20, 21].
- En cas d'anticorps AR-TSH > 2-3 fois la normale supérieure ou chez les femmes traitées par antithyroïdiens de synthèse, une recherche de dysfonction thyroïdienne fœtale doit être réalisée par une surveillance clinique et une échographie fœtale entre 18 et 22 semaines de grossesse et renouvelée toutes les 4 à 6 semaines.

Les arguments en faveur d'une hyperthyroïdie fœtale sont : une tachycardie fœtale (tardive) associée à un goitre fœtal, un retard de croissance intra-utérin, un oligo-amnios ou une accélération de la maturation osseuse.

Une ponction de sangfœtal ne sera envisagée que si les données cliniques et échographiques ne permettent pas de diagnostiquer une dysfonction fœtale et qu'elle présente un intérêt dans la décision thérapeutique [22, 23].

Risques et conséquences sur la grossesse et sur le fœtus

La thyrotoxicose maternelle non traitée augmente le risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin et petit poids de nais-

sance, de pré-éclampsie, d'insuffisance cardiaque congestive et de décès *in utero* [24].

Concernant les risques liés aux antithyroïdiens de synthèse :

- le carbimazole est associé à un risque accru d'aplasie du scalp et d'exceptionnelles atrésies des choanes et de l'œsophage, de fistules trachéo-œsophagiennes, anomalies du septum interventriculaire pendant les deux premiers mois de grossesse [25];
- le propylthiouracile (PTU) au cours de la grossesse peut, dans de rares cas, être responsable de troubles hépatiques parfois sévères [26];
- du fait de leur passage transplacentaire, un surdosage en antithyroïdiens de synthèse chez la mère peut être responsable d'une hypothyroïdie fœtale iatrogène [27] détectable par la mesure de la thyroïde fœtale à l'échographie et inversement un sous-dosage, autrement dit une hyperthyroïdie insuffisamment contrôlée, peut entraîner une hypothyroïdie centrale congénitale par rétrocontrôle négatif [28];
- le principe est de traiter à la plus petite dose possible d'antithyroïdiens de synthèse permettant une euthyroïdie maternelle avec une T4L dans la zone normale haute.

Risques liés aux anticorps A-RTSH de la maladie de Basedow :

- Les anticorps AR-TSH traversent la barrière placentaire et peuvent stimuler de façon excessive la thyroïde fœtale pendant la seconde moitié de la grossesse et être responsables de façon rare (0,01 % des grossesses) d'une hyperthyroïdie fœtale (anticorps AR-TSH stimulants). De façon anecdotique, les anticorps AR-TSH peuvent être inhibants et responsables d'une hypothyroïdie fœtale [29].
- Le risque d'hyperthyroïdie fœtale existe clairement quand le taux d'anticorps AR-TSH est supérieur ou égal à 3 fois la valeur supérieure de la normale.

Risques de la grossesse sur la maladie

La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune liée à la présence d'anticorps AR-TSH. Les signes de thyrotoxicose peuvent s'aggraver au 1^{er} trimestre du fait de l'effet TSH-like de l'hCG. On observe le plus souvent une amélioration clinique pendant la 2^e partie de la grossesse

du fait d'une diminution des anticorps AR-TSH. En revanche, la maladie de Basedow récidive fréquemment après l'accouchement [19].

Traitement

En cas d'hyperthyroïdie liée à une maladie de Basedow ou un nodule toxique, le traitement repose sur les antithyroïdiens de synthèse avec pour objectif de maintenir la T4 libre maternelle aux valeurs supérieures de la normale :

- PTU recommandé en 1^{re} intention au 1^{er} trimestre de la grossesse avec surveillance du bilan hépatique toutes les 3 à 4 semaines ;
- carbimazole en 2^e intention si PTU non disponible ou mal toléré au 1^{er} trimestre et à discuter en relai du PTU selon les recommandations internationales s'il est nécessaire de poursuivre un traitement au 2^e trimestre de grossesse (en raison des troubles hépatiques décrits sous PTU). Le bilan thyroïdien sera contrôlé 2 semaines après le relai puis toutes les 2 à 4 semaines.

Une thyroïdectomie subtotale pourra être discutée, idéalement au 2^e trimestre de la grossesse en cas de [30] :

- intolérance majeure aux antithyroïdiens de synthèse ;
- doses requises d'antithyroïdiens de synthèse très élevées : plus de 30 mg par jour de carbimazole et 450 mg par jour de PTU ;
- hyperthyroïdie non contrôlée chez une patiente non observante.

L'¹³¹I est contre-indiqué chez la femme enceinte.

- il n'y a pas d'indication à traiter une hyperthyroïdie infraclinique chez la femme enceinte.
- dans la plupart des cas de thyrotoxicose gestationnelle transitoire, aucun traitement n'est nécessaire devant l'évolution spontanément favorable. Dans les situations de thyrotoxicose sévère avec élévation de la T4L et de la T3L, un traitement par β -bloquants après accord obstétrical, voire par antithyroïdiens de synthèse, pourra être discuté au cas par cas.

Suivi post-partum

Une hyperthyroïdie néonatale doit être recherchée chez tout nouveau-né de mères atteintes de maladie de Basedow avec anticorps AR-TSH positifs pendant la grossesse et traitées par antithyroïdiens

de synthèse pendant la grossesse. En cas de forme sévère, un traitement sera à discuter.

La maladie de Basedow pouvant être exacerbée en post-partum, un suivi endocrinologique avec contrôle du bilan thyroïdien entre 6 et 12 semaines après l'accouchement est recommandé [1].

Nodules thyroïdiens et cancer thyroïdien

Présentation de la pathologie

Les nodules thyroïdiens sont fréquents : leur prévalence est estimée à 4 à 7 % de la population générale à la palpation, 19 à 67 % en cas de dépistage échographique. Leur physiopathologie reste mal connue mais ils sont plus fréquents chez les sujets de sexe féminin, en situation de carence iodée, en cas d'antécédents familiaux de nodules thyroïdiens ou chez les sujets âgés. Leur prévalence pendant la grossesse varie entre 3 et 21 % [2] et augmente avec la parité.

Entre 5 et 15 % des nodules thyroïdiens sont des cancers thyroïdiens [31]. Ceux-ci dérivent dans la majorité des cas des cellules folliculaires et sont représentés dans 80 à 90 % des cas par un carcinome papillaire de la thyroïde (CPT), 10 à 15 % des cas par un carcinome vésiculaire (CVT), moins de 5 % des cas par un carcinome peu différencié ou un carcinome anaplasique.

Avis préconceptionnel

En cas de découverte préconceptionnelle d'un nodule thyroïdien, la conduite à tenir sera la même que pour tout sujet et il conviendra d'éliminer un cancer thyroïdien avant de démarrer une grossesse.

En cas de cancer thyroïdien diagnostiqué avant une grossesse, celui-ci devra être opéré et considéré comme en rémission avant de débiter une grossesse. En cas de nécessité d'un traitement par ¹³¹I, il est nécessaire d'attendre 12 mois afin de s'assurer que la fonction thyroïdienne est stable et de confirmer la rémission. Le traitement par ¹³¹I n'a pas montré être responsable de troubles de la fertilité ou être associé à un risque accru de malformations congénitales, fausses couches [32].

Un traitement freinateur de la TSH par l'évothyroxine pourra être poursuivi pendant la grossesse.

Suivi de grossesse

Le diagnostic et la prise en charge d'un nodule isolé ou d'un goitre multinodulaire découvert pendant la grossesse ne diffèrent pas de celui de la femme non gravide et reposent sur l'échographie cervicale et la cytoponction à l'aiguille fine.

Un dosage de TSH et de T4L devra être prescrit devant tout nodule afin au préalable d'éliminer un nodule toxique.

Une cytoponction devra être entreprise en cas de [1] :

- nodule solide de plus de 10 mm ;
- nodule mesurant 5 à 10 mm avec critères cliniques de malignité (antécédents familiaux, antécédent d'irradiation cervicale, adénopathies cervicales associées) ou critères échographiques péjoratifs (hypoéchogénéité, irrégularité des contours, vascularisation intranodulaire, microcalcifications intranodulaires, nodule plus haut que large) ;
- complexe nodulaire de 1,5 à 2 cm ou plus

La cytoponction pourra être différée en post-partum si le nodule est découvert dans les 6 dernières semaines de grossesse.

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse et sur le fœtus

Les nodules (en dehors de nodule toxique, situation d'hyperthyroïdie) ou cancers thyroïdiens n'ont pas d'effet délétère sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal [1, 2].

Risques de la grossesse sur la maladie

La grossesse semblerait, du moins en situation de carence iodée modérée, initier la formation de nodules thyroïdiens et favoriser leur croissance [33]. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet TSH-like de l'HCG et les taux élevés d'estradiol.

Concernant le taux de malignité, les études disponibles, rétrospectives ou avec biais de recrutement, suggèrent que le taux de malignité de ces nodules pendant la grossesse serait similaire voire

un peu plus élevé que la population générale. Les cancers thyroïdiens découverts pendant la grossesse auraient un risque de rechute légèrement plus élevé que ceux découverts en dehors de la grossesse [34]. Il n'y a pas de données montrant un effet délétère de la grossesse sur la survie en cas de cancer thyroïdien différencié découvert pendant la grossesse.

En cas d'antécédent de cancer différencié de la thyroïde, la grossesse ne semble pas modifier le taux de rechute du cancer.

Traitement

En cas de nodules découverts au 1^{er} trimestre ou début de 2^e trimestre de la grossesse dont la cytologie est en faveur ou suspecte de malignité (CPT, CVT, carcinome anaplasique, carcinome médullaire de la thyroïde) ou avec critères échographiques péjoratifs, la grossesse ne doit pas être interrompue mais une chirurgie doit être proposée au 2^e trimestre, période de la grossesse où les risques de fausse couche ou prématurité sont respectivement plus faibles qu'aux 1^{er} et 3^e trimestres. En cas d'hésitation de la patiente, la chirurgie du CPT peut être différée au post-partum avec une faible élévation de risque. Aucune étude n'a étudié une éventuelle différence de survie en cas de chirurgie per partum versus post-partum immédiate.

En 2^e partie de grossesse, seulement en cas de cytologie évoquant un CPT ou un CVT sans signe de maladie avancée, la chirurgie pourra être réalisée en post-partum.

En cas de chirurgie différée, il est recommandé de prescrire un traitement freinateur de la TSH qui doit rester détectable avec taux de T4L dans les valeurs supérieures de la normale.

L'intérêt du dosage de la calcitonine chez les femmes enceintes en cas de nodules thyroïdiens n'a pas été évalué. En cas de chirurgie, on peut proposer ce dosage en préopératoire, même s'il n'est pas recommandé.

En cas d'antécédent de carcinome thyroïdien traité avant la grossesse, il est recommandé de maintenir le traitement freinateur de la TSH par l'évothyroxine avec pour objectif de maintenir une T4L dans les valeurs supérieures de la normale et de surveiller la thyroglobuline en cas d'antécédent de traitement par Iode^[31].

Suivi post-partum

Le suivi des nodules et cancers de la thyroïde en post-partum sera le même que pour la population générale. Il sera conseillé à la patiente de reprendre un suivi dans les 3 à 6 mois du post-partum.

Apport iodé et grossesse

Physiopathologie

L'iode est essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes jouant un rôle majeur pour le développement cérébral fœtal. La T4L maternelle est la seule source d'hormone thyroïdienne jusqu'à 13-15 SG, date de mise en route de la thyroïde fœtale. Au-delà de 15 SG, l'iode d'origine maternelle reste nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales. Par ailleurs, au 1^{er} trimestre de grossesse la synthèse des hormones thyroïdiennes maternelles est accrue de 20 à 40 % du fait d'une élévation de la TBG (*thyroid binding globulin*) et d'une augmentation de la clairance de l'iode induites par les estrogènes [1].

Au cours de l'allaitement maternel, 100 µg/J d'iode sont utilisés pour les besoins du nouveau-né.

En France, les études épidémiologiques mettent en évidence la présence d'une carence iodée modérée (apports de 50 à 100 µg/J) au cours de la grossesse [4].

Avis préconceptionnel

Les femmes en âge de procréer devraient avoir un apport iodé d'au moins 150 µg/J.

Il est recommandé en préconceptionnel de prévenir une carence iodée par un apport d'iode de 150 à 200 µg/J.

Suivi de grossesse

Le dépistage d'une carence iodée est basé sur une iodurie des 24 heures. Elle est normalement de 150 à 250 µg/J chez la femme enceinte. Ce dépistage n'est intéressant qu'à l'échelle d'une population.

En revanche, d'un point de vue individuel, la carence peut également être suspectée sur un bilan thyroïdien : élévation de la TSH, du ratio T3L/T4L et diminution de la T4L.

Une supplémentation en iode en cas de carence diagnostiquée pendant la grossesse doit être instituée le plus précocement, idéalement avant la fin du 1^{er} trimestre. En pratique, il n'y a pas de test à faire en routine pour ce dépistage en périnatalité.

Risques et conséquences de la carence iodée sur la grossesse et sur le fœtus

Les carences iodées sévères peuvent être responsables de goitre, hypothyroïdie, crétinisme, infertilité et fausses couches. Les carences iodées modérées sont responsables d'élévation de la TSH et de goitre chez la mère et le fœtus [35, 36].

Paradoxalement, un excès d'apport iodé peut aggraver une hypothyroïdie chez des sujets à risque (auto-immunité thyroïdienne) ou être responsable d'hyperthyroïdie, si nouvellement introduit chez une femme présentant un goitre multinodulaire par exemple.

Traitement

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande chez la femme enceinte ou allaitant un apport iodé de 200 à 300 µg/J.

L'Endocrine Society recommande pendant la grossesse et pendant l'allaitement un apport iodé de 250 µg/J. En pratique, en France, pays de carence modérée en iode, une supplémentation par 200 µg/J d'iode est nécessaire.

Cet apport ne doit pas dépasser 500 µg/J.

Références

- [1] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 : 2543-65.
- [2] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21 : 1081-125.
- [3] Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71 : 276-87.
- [4] Caron P. Thyroid dysfunctions and pregnancy. *Presse Med* 2011; 40(12 Pt 1) : 1174-81.

- [5] Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Lévothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease : effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 2587–91.
- [6] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications : implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7 : 127–30.
- [7] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 : 260 e1–6.
- [8] Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state : maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18 : 213–24.
- [9] De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, et al. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome : evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52 : 263–6.
- [10] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12 : 63–8.
- [11] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105 : 239–45.
- [12] Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 : 784–94.
- [13] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341 : 549–55.
- [14] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development : a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 : 282–8.
- [15] De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominicis R, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20 : 633–63.
- [16] Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008; 37 : 631–44.
- [17] Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy : molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6 : 311–8.
- [18] Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19 : 394–401.
- [19] Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8 : 859–64.
- [20] Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy : results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139 : 584–6.
- [21] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy : the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 6093–8.
- [22] Polak M, Leger J, Luton D, Oury JF, Vuillard E, Boissinot C, et al. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58 : 338–42.
- [23] Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy : prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 : 159–65.
- [24] Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84 : 946–9.
- [25] Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy : delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83 : 43–6.
- [26] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 : 1167–214.
- [27] Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324 : 543–6.
- [28] Kempers MJE, van Tijn DA, van Trotsenburg ASP, de Vijlder JJM, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism : detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Dec; 88(12) : 5851–7.
- [29] McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2 : 155–9.
- [30] Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313 : 562–5.
- [31] Kim D-L, Song K-H, Kim SK. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J* 2008; 55 : 135–42.
- [32] Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors : a qualitative study. *PLoS ONE* 2009; 4 : e4191.

- [33] Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 1010–4.
- [34] Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 : 145–51.
- [35] Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J. Iodine deficiency in northern Paris area : impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS ONE* 2011; 6 : e14707.
- [36] Glinioer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40 : 102–16.

3.2. Diabètes

H. Affres, P. Chanson, M.-V. Senat

Points clés

- La prise en charge est différente en fonction du type de diabète : type 1, type 2 ou diabète gestationnel.
- 15 % de ces diabètes gestationnels sont en fait des diabètes de type 2 méconnus.
- La prévalence du diabète de type 2 augmente chez les sujets jeunes.
- Le risque d'acidocétose ne concerne que les patientes diabétiques de type 1 et est de l'ordre de 2 à 3 % au cours de la grossesse.
- Le risque de malformation fœtale est directement corrélé à l'hyperglycémie maternelle, reflétée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la conception.

L'association « diabètes et grossesse » renvoie à plusieurs problèmes : selon le type de diabète (type 1 ou type 2), connu avant la grossesse, ou méconnu et découvert pendant la grossesse, ou survenant pendant la grossesse (diabète gestationnel), selon son équilibre à la conception puis tout au long de la grossesse, selon l'existence ou non de complications chez la mère, le pronostic sera différent, et la prise en charge devra être adaptée à chaque situation.

Données épidémiologiques

Diabète de type 1

La prévalence du diabète de type 1 est d'environ 0,2 à 0,3 % en France, survenant dans la moitié des cas avant l'âge de 20 ans. Les complications

de microangiopathie peuvent donc être présentes chez les femmes en âge de procréer, corrélées à la durée d'évolution du diabète et à son mauvais équilibre antérieur.

Diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 augmente chez les sujets jeunes, en lien avec l'épidémie d'obésité notamment dans des catégories défavorisées et dans certains groupes ethniques, où le diabète est souvent méconnu. Ainsi, malgré la plus grande facilité d'équilibration du diabète de type 2, les complications fœtales et obstétricales sont au moins aussi graves que pour le diabète de type 1 [1, 2, 3].

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel concerne 2 à 20 % des femmes enceintes selon les critères diagnostiques et la population. La définition retenue pour le diabète gestationnel tient compte du risque de macrosomie fœtale, corrélé à l'hyperglycémie maternelle [4, 5, 6]. Cette relation étant linéaire, le choix d'un « seuil » pour le diagnostic de diabète gestationnel est difficile, et a fait l'objet d'un consensus d'experts (figure 3.1). Environ 15 % de ces diabètes gestationnels sont en fait des diabètes de type 2 méconnus [7], persistant dans le post-partum immédiat. À plus long terme, le risque de développer un diabète ou une intolérance au glucose est important (entre 15 et 35 %

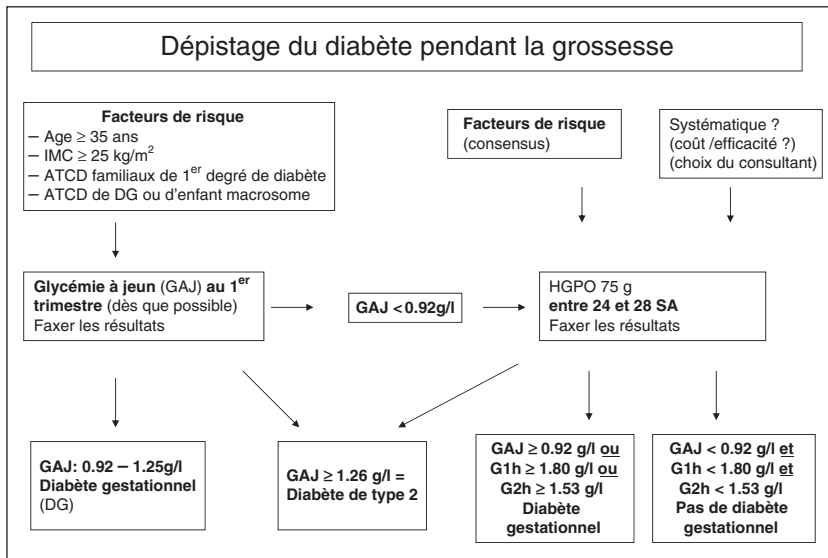


Figure 3.1. Dépistage du diabète pendant la grossesse.

selon les populations) [8], et augmente progressivement dans les 30 années suivantes, au point que l'on peut se demander si le diabète gestationnel ne constitue pas une forme précoce de diabète de type 2, avec les mêmes facteurs de risque.

Retentissement de la grossesse sur le diabète

Adaptations physiologiques du métabolisme glucidique

La grossesse normale se caractérise par des adaptations hormonales destinées à assurer un apport en glucose suffisant au fœtus. Au 3^e trimestre, la consommation de glucose par le fœtus augmente fortement, ce qui s'accompagne d'une insulino-résistance, compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline (multipliée par 3). C'est à cette période de la grossesse que se révèle le diabète gestationnel, chez les femmes dont la sécrétion d'insuline est insuffisante. La glycémie à jeun s'abaisse d'environ 1 mmol/L au 1^{er} trimestre, et l'hémoglobine glyquée s'abaisse d'environ 1 % à partir du 2^e trimestre. Ces modifications métaboliques expliquent le risque d'hypoglycémie important au 1^{er} trimestre chez les patientes diabétiques de type 1, dont l'insulinosécrétion est inexistante

et donc non régulable, et l'augmentation des doses d'insuline nécessaires au 3^e trimestre.

Complications métaboliques aiguës du diabète au cours de la grossesse

Hypoglycémie

Du fait de la diminution physiologique de la glycémie à jeun pendant la grossesse, le seuil pour définir l'hypoglycémie est < 0,60 g/L [9].

Chez les diabétiques de type 1, elles sont fréquentes en début de grossesse, entre 20 et 70 % [10]. Elles s'expliquent par la baisse des besoins en insuline, de l'ordre de 20 % en début de grossesse et sont favorisées par les exigences thérapeutiques strictes et souvent les vomissements gravidiques. Leur répétition entraîne parfois une désensibilisation, les hypoglycémies étant ressenties pour des valeurs de plus en plus basses, proches de celles du coma. Les conséquences sur le devenir de la grossesse de ces hypoglycémies sévères ne sont pas prouvées actuellement, en particulier aucune corrélation n'a été montrée avec les malformations congénitales ou les morts in utero chez l'humain [11].

Les diabétiques de type 2 insulino-traités ont exceptionnellement des hypoglycémies, car elles gardent une insulinosécrétion résiduelle endo-

gène régulable. Les hypoglycémies s'observent en revanche en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant.

Acidocétose

Elle ne concerne que les patientes diabétiques de type 1 et est de l'ordre de 2 à 3 % au cours de la grossesse [12]. Le risque augmente à partir du 2^e trimestre, en raison de l'augmentation physiologique des besoins en insuline, et d'une lipolyse accrue. L'acidocétose peut se compliquer de mort fœtale dans 10 à 20 % des cas [13], justifiant une hospitalisation en urgence.

Le traitement par pompe à insuline sous-cutanée augmente encore le risque du fait de l'absence de « réservoir » sous-cutané d'insuline lente en cas de panne de la pompe. L'éducation des patientes doit donc être renforcée pour prévenir ce risque (fréquence des autocontrôles glycémiques, augmentation des doses d'insuline et « rajouts » d'insuline rapide si nécessaire), et pour traiter cette situation au plus vite.

Conséquences de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

Complications de macroangiopathie

Elles concernent peu les femmes diabétiques en âge de procréer, mais cette affirmation doit être réévaluée compte tenu de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les sujets jeunes et obèses, avec parfois des facteurs de risque vasculaires surajoutés, et également du caractère plus tardif des grossesses. L'insuffisance coronaire non revascularisée reste une contre-indication à la grossesse, avec un risque d'infarctus du myocarde de près de 50 % [14].

Complications de microangiopathie

Rétinopathie

La rétinopathie préexistante s'aggrave quasi constamment pendant la grossesse [15], justifiant une surveillance mensuelle. L'angiographie et le traitement par laser, s'ils sont nécessaires, ne sont pas contre-indiqués [16]. La programmation de la

grossesse permet le contrôle systématique du fond d'œil et l'équilibration du diabète avant la grossesse. En effet, la correction très rapide du déséquilibre glycémique en début de grossesse est un facteur aggravant des phénomènes ischémiques [16]. Le risque d'apparition d'une rétinopathie au cours de la grossesse étant de l'ordre de 10 à 20 % [15], il est également justifié, si le fond d'œil est normal en début de grossesse, de le répéter tous les 3 mois puis dans le post-partum.

Néphropathie

Le débit de filtration glomérulaire augmente de façon physiologique pendant la grossesse. Une microalbuminurie peut donc fréquemment apparaître, et une protéinurie préexistante se majorer, de façon réversible après l'accouchement. Sur le long terme, la grossesse ne semble pas accélérer la progression de la néphropathie [17], sauf en cas d'insuffisance rénale préalable [18].

La néphropathie à son tour retentit sur la grossesse avec un risque d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie.

Ces risques justifient une prise en charge multidisciplinaire impliquant le néphrologue dès la période préconceptionnelle. Le traitement de l'HTA devra être adapté et souvent renforcé au cours de la grossesse, sachant que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine 2 sont contre-indiqués.

Conséquences du diabète sur la grossesse

Complications embryonnaires

Le risque concerne les grossesses où le diabète est présent lors de la conception et de l'organogénèse. Il est directement corrélé à l'hyperglycémie maternelle, reflétée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la conception, ce qui justifie la programmation de la grossesse dans des conditions d'équilibre glycémique optimales [19].

Fausses couches précoces

Le risque est multiplié par 4 à 6 par rapport à la population générale, surtout en cas de déséquilibre glycémique [20].

Malformations congénitales

Elles apparaissent au moment de l'organogenèse, c'est-à-dire durant les 7 premières semaines de la grossesse, et touchent tous les appareils (cardiaque, urinaire, neurologique, squelettique et digestif). La fréquence des malformations graves chez les femmes diabétiques de type 1 varie, selon les études, entre 4 et 10 %. Elle augmente proportionnellement au taux d'HbA1c à la conception [19].

L'hyperglycémie et les corps cétoniques ont un effet tératogène direct confirmé par des études expérimentales. Il n'y a pas d'effet tératogène démontré concernant les antidiabétiques oraux de type biguanides ou sulfamides hypoglycémiants.

Complications fœtales

Elles peuvent s'observer quel que soit le type de diabète, préexistant ou gestationnel. La survenue de complications augmente de façon linéaire en fonction de l'hyperglycémie maternelle, sans effet « seuil » [4]. Les études d'intervention chez les patientes présentant un diabète gestationnel ont montré qu'un traitement efficace de l'hyperglycémie permettait de réduire certaines de ces complications [21, 22].

Macrosomie

Le taux de macrosomie est élevé, de l'ordre de 20–30 %. La macrosomie est définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel, soit plus de 4 kg à terme. Certains auteurs préconisent d'utiliser l'index pondéral (poids en g $\times$ 100/taille en cm³) [23].

La macrosomie résulte d'un hyperinsulinisme fœtal lui-même secondaire à l'hyperglycémie materno-fœtale [24]. Elle se développe au niveau des tissus insulino-dépendants, notamment le tissu adipeux, se traduisant par une augmentation du périmètre abdominal et du périmètre scapulaire, ce qui explique le risque de dystocie des épaules lors de l'accouchement. La macrosomie peut également entraîner une hypertrophie des organes, notamment du foie, des reins, des surrénales et du cœur : la cardiomyopathie hypertrophique est le plus souvent réversible après la naissance.

Soixante-dix pour cent des macrosomies sont dues à des facteurs constitutionnels et génétiques, d'autres substrats non glucidiques jouant un rôle

dans la croissance fœtale [25]. La macrosomie est associée à une augmentation du risque de complications néonatales : les hypoglycémies néonatales sont fréquentes, et directement corrélées à l'hyperinsulinisme du fœtus. Le nouveau-né de mère diabétique est sensible à l'hypoxie et présente fréquemment une polyglobulie et une hyperbilirubinémie de résorption. Il existe un retard de maturation pulmonaire et d'un risque de détresse respiratoire en cas d'accouchement prématuré. On note également un risque accru d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie néonatales [26].

Mort fœtale in utero

La mort fœtale in utero est une complication dramatique dont le risque a considérablement diminué avec le meilleur équilibre du diabète et l'intensification de la surveillance obstétricale en fin de grossesse [14]. L'incidence reste, encore actuellement, de l'ordre de 3 % en cas de diabète pré-existant à la grossesse [1].

Conséquences du diabète sur le déroulement de la grossesse

Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

L'HTA est fréquente chez les femmes diabétiques de type 1, notamment en cas de rétinopathie et surtout de néphropathie, où la fréquence de la pré-éclampsie est corrélée au degré de l'atteinte rénale, le risque pouvant aller jusqu'à 50 % en cas de protéinurie macroscopique et d'insuffisance rénale [16]. Au cours du diabète de type 2, l'HTA pré-existante majore le risque de toxémie gravidique et d'hypotrophie fœtale.

Un défaut de vascularisation utéro-placentaire favorise le retard de croissance intra-utérin. L'hypotrophie fœtale peut être masquée par la macrosomie due au diabète, d'où l'intérêt des dopplers utérin et ombilical.

Prématurité

Elle est augmentée dans toutes les études, atteignant 25 % [27]. L'hydramnios est une cause classique au cours de la grossesse diabétique. Le mauvais contrôle glycémique en fin de grossesse augmente la prématurité spontanée et surtout induite, surtout en cas d'HTA associée.

Complications infectieuses

Le risque de pyélonéphrite aiguë peut être prévenu par le dépistage systématique des infections urinaires basses et bien entendu leur traitement adapté.

Avis préconceptionnel : programmation de la grossesse

Prévention des malformations congénitales

La grossesse chez la femme diabétique est encore trop souvent non planifiée [3]. Or, seul un équilibre glycémique optimal au moment de la conception et de l'organogenèse (avant 8 SA) permet de limiter le risque de malformations congénitales. Chez les diabétiques de type 1, l'optimisation du traitement bien avant la conception a pour bénéfice supplémentaire de limiter le risque d'hypoglycémies.

L'objectif pour autoriser la grossesse est une HbA1c < 7 %. Une supplémentation systématique en acide folique, avant le début de la grossesse et pendant les deux premiers mois réduit le risque de malformations de la ligne médiane. Les traitements potentiellement tératogènes doivent être arrêtés : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine 2, statines. Quant aux antidiabétiques oraux, il faut les remplacer par l'insuline idéalement avant la conception, non pas en raison d'un risque tératogène (qu'il n'y a pas), mais pour optimiser le contrôle glycémique.

Bilan du retentissement du diabète

Le dépistage des complications est indispensable, pour organiser leur prise en charge en collaboration avec l'ophtalmologue et le néphrologue si nécessaire. L'obtention du contrôle glycémique avant la conception permet également de limiter l'aggravation de ces complications pendant la grossesse. L'angiographie rétinienne et le traitement par laser ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse, mais il est préférable que le traitement d'une rétinopathie évoluée soit fait avant, plutôt qu'en urgence pendant la grossesse.

Dépistage du diabète de type 2

Le premier niveau de prévention des complications est le dépistage du diabète lui-même, recommandé chez toute femme en âge de procréer ayant des facteurs de risque. Les facteurs de risque de diabète de type 2 sont les mêmes que pour le diabète gestationnel (figure 3.1). En effet, la seule mesure de la glycémie à jeun lors de la première consultation obstétricale, proposée pour le dépistage du diabète gestationnel, ne permet pas d'éviter les complications embryonnaires.

Dans tous les cas, la programmation de la grossesse chez une femme diabétique implique la nécessité d'une *contraception* efficace et son acceptation, tant que l'équilibre glycémique optimal n'est pas obtenu. La recherche du taux d'HbA1c idéal (<6,5 voire 6 %) n'est pas toujours possible à atteindre en pratique : il faut alors éviter une attitude trop rigide pouvant conduire au découragement et à une grossesse débutée dans de mauvaises conditions.

Traitements diabétologiques (figure 3.2)

Objectifs glycémiques

Ils sont proches de la normoglycémie [28] (figure 3.2).

L'autosurveillance des glycémies capillaires permet à la patiente et aux soignants impliqués de s'assurer que les objectifs glycémiques sont atteints et d'adapter le traitement de façon immédiate ou pour les jours suivants. La fréquence des glycémies capillaires est au minimum de 4 par jour en cas de diabète gestationnel (à jeun le matin et post-prandiale 2 heures après le début de chaque repas) et de 6 par jour (avant et après chaque repas) chez les patientes diabétiques de type 1 et parfois de type 2. Chez les diabétiques de type 1, une surveillance nocturne de la glycémie capillaire peut également être conseillée, ainsi qu'une recherche de cétonurie le matin, et en cas d'hyperglycémie importante.

Dietétique

L'alimentation doit être équilibrée pour assurer les besoins physiologiques de la grossesse

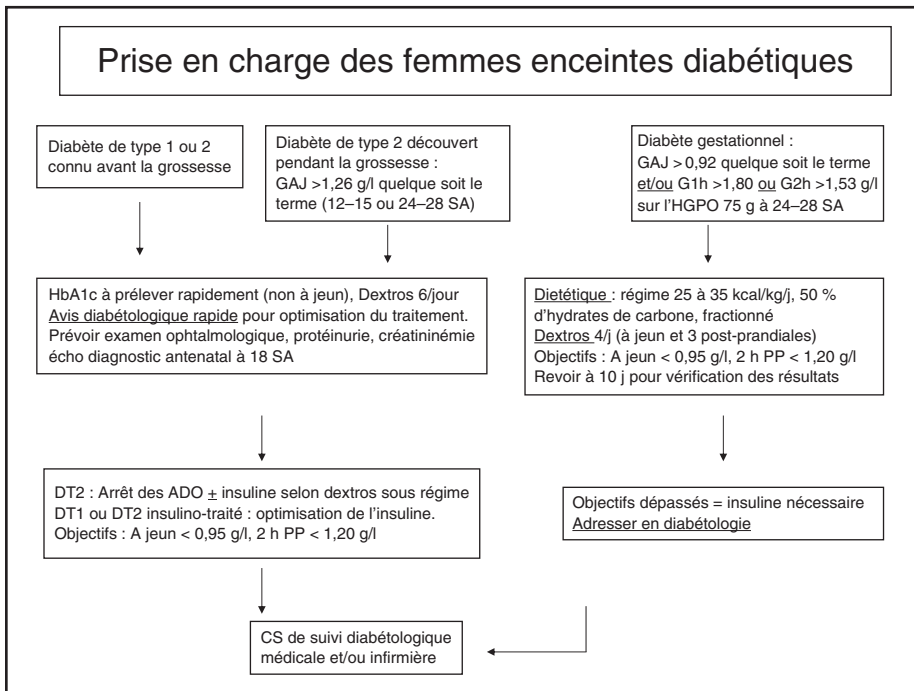


Figure 3.2. Prise en charge des femmes enceintes diabétiques.

(au minimum 1500 kcal/jour en cas de surpoids maternel, le plus souvent aux alentours de 2000 kcal/jour) excluant les sucres rapides sauf en cas d'hypoglycémie, et comportant 50 % de glucides complexes, 35 % de lipides et 15 % de protides. Il est souhaitable de fractionner les apports glucidiques en proposant 2 ou 3 collations, en proposant par exemple de garder le fruit du repas pour le prendre dans l'après midi et au coucher. Ces conseils diététiques permettent très souvent d'atteindre les objectifs glycémiques en cas de diabète gestationnel et sont parfois suffisants chez une patiente diabétique de type 2 au début de la grossesse [29].

L'activité physique est également encouragée dans la mesure du possible.

Insuline

Chez les patientes diabétiques de type 1, le schéma «basal bolus» est obligatoire, l'insuline basale étant assurée par deux injections d'insuline intermédiaire (NPH) ou une injection d'insuline lente, et les bolus par une injection d'insuline d'action rapide avant chaque repas, des «suppléments» d'insuline rapide pouvant être aussi effectués en

période postprandiale pour corriger une hyperglycémie. Les analogues rapides de l'insuline (aspartate et lispro) permettent de mieux contrôler les glycémies postprandiales. L'utilisation des analogues lents de l'insuline (glargine, detemir) n'est pas encore recommandée pendant la grossesse, bien que les premières études soient rassurantes. Chez les diabétiques de type 1, certaines équipes maintiennent en cas de grossesse le traitement par ces analogues lents lorsqu'il permet d'obtenir un bon contrôle glycémique [30], d'autant plus qu'ils ont un moindre risque hypoglycémique.

L'insuline et ses analogues ne passent pas la barrière placentaire.

L'insulinothérapie sous-cutanée continue par pompe externe permet d'obtenir une meilleure stabilité des glycémies et d'atteindre les objectifs stricts en évitant les hypoglycémies sévères, mais le devenir de la grossesse est identique quelles que soient les modalités de l'insulinothérapie [31].

Chez les diabétiques de type 2 et en cas de diabète gestationnel, l'équilibre glycémique est plus facile à obtenir. Lorsqu'une insuline basale est nécessaire, on prescrira une insuline NPH le soir au coucher, dont la dose sera adaptée aux résultats de la glycémie à jeun le matin. Les doses

d'insuline rapide, analogue rapide le plus souvent, seront adaptées aux résultats des glycémies post-prandiales. En cas d'insulinorésistance majeure, la pompe à insuline peut aussi être un moyen d'administrer les fortes doses d'insuline nécessaires en fin de grossesse.

Antidiabétiques oraux

Ils n'ont pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché pendant la grossesse.

La metformine traverse le placenta, mais n'a pas d'effet tératogène [32]. Cependant, elle permet rarement à elle seule d'atteindre les objectifs glycémiques recommandés pendant la grossesse [33].

Le glibenclamide n'a pas d'effet indésirable rapporté chez le fœtus et d'ailleurs ne passe pas la barrière placentaire selon certaines études. Dans les études randomisées comparant le glibenclamide à l'insuline dans le diabète gestationnel, l'impact est équivalent sur le contrôle glycémique et les complications néonatales [34]. Cependant, ces études manquent de puissance, justifiant des essais multicentriques à plus grande échelle.

Suivi de grossesse : surveillance obstétricale (figure 3.3)

Les consultations obstétricales mensuelles permettent la surveillance du poids, la pression artérielle, le dépistage d'une protéinurie, d'une infection urinaire (un auto-dépistage supplémentaire par bandelettes sera expliqué si besoin).

Surveillance échographique du fœtus

La première échographie, entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA), est indispensable pour préciser le terme. La deuxième échographie, entre 20 et 24 SA, permet de détecter des malformations fœtales, et pourra être complétée en cas de doute par une échographie cardiaque fœtale [9]. La troisième échographie, entre 32 et 34 SA, permet d'évaluer la biométrie fœtale, la quantité de liquide amniotique et le placenta. Le doppler des artères utérines et ombilicales est recommandé à l'écho-

graphie des 2^e et 3^e trimestres en cas de microangiopathie diabétique, d'HTA ou de retard de croissance intra-utérin.

Surveillance de la vitalité fœtale

Elle est systématique à partir de 32 semaines d'aménorrhée en cas de diabète de type 1 ou de type 2, afin de réduire le risque de mort fœtale in utero [35]. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) peut être organisé en ambulatoire, une fois par semaine à partir de 32 SA, puis deux fois par semaine à partir de 34 SA, voire plus fréquemment si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints. En cas de diabète gestationnel bien équilibré et sans autre facteur de risque, la prise en charge est identique à celle d'une grossesse normale [36] (figure 3.3).

Accouchement (figure 3.2)

Le contrôle optimal des glycémies maternelles pendant l'accouchement est essentiel afin de diminuer le risque d'hypoglycémie chez le nouveau-né [37]. Le protocole comprend une perfusion glucosée associée à une insulinothérapie intraveineuse, soit à la seringue électrique, soit par bolus horaire, adaptée aux glycémies capillaires effectuées toutes les heures, de façon à maintenir une glycémie comprise entre 4 et 6 mmol/L. Chez une patiente diabétique de type 1, on peut poursuivre l'insulinothérapie basale par voie sous-cutanée, en remplaçant l'insuline prandiale par la voie intraveineuse tant que la patiente est à jeun. La présence d'un pédiatre sur place est indispensable pour la prise en charge des éventuelles hypoglycémies du nouveau-né.

Le terme

Dans la mesure du possible l'accouchement doit avoir lieu à terme afin de limiter la morbidité néonatale liée à la prématurité. En raison du risque d'hyperglycémie et de cétose, l'utilisation des corticoïdes doit être très prudente, sous surveillance intensive des glycémies capillaires, et protocole d'insulinothérapie renforcé.

En cas de diabète gestationnel bien contrôlé sous régime seul ou avec de petite dose d'insuline,

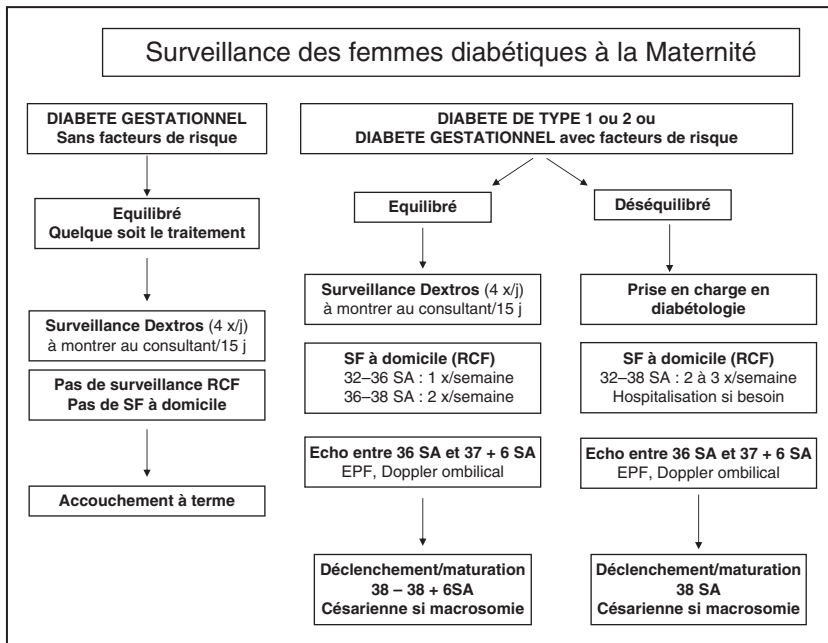


Figure 3.3. Surveillance des femmes diabétiques à la maternité.

il n'y a pas d'indication à déclencher l'accouchement avant terme [36]. En cas de diabète de type 1 ou 2, ou de diabète gestationnel mal équilibré, le déclenchement est conseillé entre 38 et 39 SA, afin de limiter le risque de mort fœtale en fin de grossesse [35, 36].

Voie d'accouchement

Le taux de césarienne est encore très élevé, principalement en raison de la morbidité et des complications obstétricales engendrées par le diabète [15]. Une césarienne peut être programmée pour éviter le risque de dystocie des épaules si l'estimation du poids fœtal (EPF) par échographie après 36 SA est supérieure à 4,5 kg, ou si la circonférence abdominale du fœtus est supérieure à 36 cm.

Suivi en post-partum (figure 3.4)

L'insulinorésistance, majorée au 3^e trimestre, est levée dès l'accouchement : il faut donc diminuer les doses d'insuline au moins de moitié pour éviter les hypoglycémies chez les femmes diabé-

tiques de type 1 ou 2. La surveillance des glycémies capillaires sera poursuivie pour adapter les doses d'insuline, avec des objectifs moins stricts que pendant la grossesse. Chez les diabétiques de type 1, le schéma basal-bolus doit être maintenu. Pour les diabétiques de type 2, les hypoglycémiantes oraux sont théoriquement contre-indiqués si la femme allaite, mais on peut souvent arrêter l'insuline rapide, en maintenant ou non l'insuline basale, si les conseils diététiques restent bien suivis. Pour les diabètes gestationnels, on arrête l'insuline à l'accouchement, en surveillant d'autant plus qu'on soupçonne un diabète de type 2 méconnu [7]. Après tout diabète gestationnel, il faut prescrire un dépistage du diabète dans les 3 mois après la grossesse, par une glycémie à jeun (ou une HGPO 75 g), mais aussi tous les 2 ou 3 ans et surtout avant toute nouvelle grossesse. Chez ces femmes à haut risque de diabète, le post-partum est un moment favorable à la prévention par les mesures hygiéno-diététiques. Enfin, la patiente ne quittera pas la maternité sans qu'ait été envisagée sa contraception ultérieure : c'est déjà l'occasion d'insister sur la nécessité de programmation d'une éventuelle future grossesse.

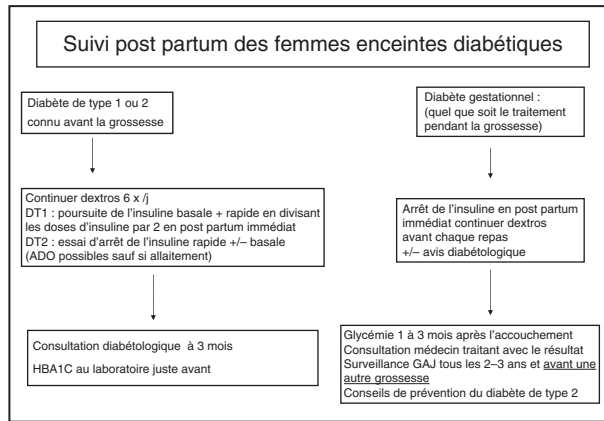


Figure 3.4. Suivi post-partum des femmes enceintes diabétiques.

Conclusion

Malgré des progrès indéniables dans la prise en charge de la grossesse chez les femmes diabétiques, il persiste d'importantes limites à l'amélioration du pronostic materno-fœtal : le dépistage du diabète de type 2 chez les femmes « à risque », la programmation de la grossesse, l'amélioration des outils thérapeutiques doivent faire l'objet de tous les efforts. Pour les patientes diabétiques, la grossesse est souvent un moment privilégié dans la prise en charge de la maladie chronique, grâce à leur motivation et à la valorisation de leurs efforts pour atteindre la normoglycémie.

Références

- [1] Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, for the Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcomes of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 : 2990-3.
- [2] Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus : systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6 : 30.
- [3] Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and foetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 94 : 4284-91.
- [4] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 : 1991-2002.
- [5] Cundy T. Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes-a pause for thought? *Diabet Med* 2012; 29 : 176-80.
- [6] Chevalier N, Fenichel P, Giaume V, et al. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has week relevance in French Mediterranean women : should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diab Metab* 2011; 37 : 419-25.
- [7] Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 : 751-6.
- [8] Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, et al. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy. *DIAGEST 2 study. Diabetic Med* 2008; 25 : 58-64.
- [9] Lepercq J, Timsit J. Diabète pré-gestationnel. In : *Traité de diabétologie*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 773-83.
- [10] Evers IM, Ter Braak EW, De Valk HW, et al. Risk indicators predictive for severe hypoglycaemia in the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002; 25 : 554-9.
- [11] Ter Braak WMT, Evers IM, Erkelens DW, Visser GHA. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes : maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 : 96-105.
- [12] Chauhan SP, Perry J. KG, McLaughlin BN, et al. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol* 1996; 16 : 173-5.
- [13] Ramin KD. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26 : 481-8.
- [14] Tchobroutsky C. Diabète sucré et grossesse. In : *Endocrinologie Nutrition et Maladies Métaboliques*. Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 118-9.

- [15] Axer-Siegel R, Hod M, Kink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996; 103 : 1815–9.
- [16] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 36–51.
- [17] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23 : 1084–91.
- [18] Landon ML. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 : 998–1006.
- [19] Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43 : 79–82.
- [20] Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependant diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319 : 1617–23.
- [21] Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1339–48.
- [22] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS). Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352 : 2477–86.
- [23] Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 16 : 330–42.
- [24] Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S. Etiopathogeny of fetal macrosomia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29 : 6–12.
- [25] Freinkel N. The Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny *Diabetes* 1980; 29 : 1023–35.
- [26] Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998; 15 : 549–55.
- [27] Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, et al. The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26 : 770–80.
- [28] Mello G, Parretti E, Mecacci F, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23 : 1494–8.
- [29] Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing diabetes mellitus. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2008; 2 : CD006674.
- [30] Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, et al. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 : 209–12.
- [31] Hieronimus S, Cupelli C, Bongain A, et al. Pregnancy in type 1 diabetes : insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33 : 389–94.
- [32] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin : a meta-analysis. *Fertil & Steril* 2006; 86 : 658–63.
- [33] Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. for the MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2003–15.
- [34] Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1134–8.
- [35] Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus : Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (SFD). *Diab & Metab* 2012; 38 : 205–16.
- [36] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010; 39 : S1–342.
- [37] Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99 : 537–41.

3.3. Adénome à prolactine

G. Plu-Bureau, J. Hugon-Rodin, B. Raccah-Tebeka

Points clés

- L'hyperprolactinémie est une cause majeure d'infertilité.
- Les traitements par agonistes dopaminergiques restaurent une ovulation et peuvent être utilisés en début de grossesse.

- Les données de pharmacovigilance sont plus nombreuses avec la bromocriptine qu'avec la cabergoline mais cette dernière est mieux tolérée.
- Le rythme de surveillance pendant la grossesse dépend de la taille de l'adénome et de son traitement avant la grossesse.

- L'augmentation de taille symptomatique (céphalées, troubles visuels) motive la réalisation d'une IRM et l'éventuelle reprise du traitement médicamenteux, possible pendant la grossesse.
- En cas de macroadénome, une surveillance spécialisée pluridisciplinaire est recommandée.

L'adénome à prolactine est caractérisé par une production autonome de prolactine due à une tumeur hypophysaire de taille variable [1]. Sa localisation précise et ses rapports avec les organes de voisinage prennent toute leur importance pendant la grossesse. En effet, lors de la grossesse, les niveaux d'estrogènes augmentent progressivement pour atteindre un pic au cours du 3^e trimestre. La grossesse entraîne des modifications majeures de l'hypophyse. Les taux circulants de prolactine augmentent progressivement et le volume de l'hypophyse croît physiologiquement de façon linéaire d'environ 0,08 mm par semaine de grossesse aboutissant, à terme, à un doublement du volume hypophysaire [2]. Ces modifications physiologiques associées à l'effet stimulant de l'estradiol peuvent potentiellement augmenter la taille de l'adénome, conduisant à un effet de masse notamment sur le chiasma optique. Toute femme ayant un adénome hypophysaire doit donc être spécifiquement conseillée avant de débuter une grossesse et cette dernière doit être d'autant plus surveillée que la taille de l'adénome est importante.

Adénome à prolactine

Définition

L'adénome à prolactine, encore appelé prolactinome, est la tumeur hypophysaire sécrétante la plus fréquente. Il s'agit d'une prolifération des cellules lactotropes antéhypophysaires à l'origine de tumeurs bénignes. On distingue les microadénomes mesurant moins de 10 mm, des macroadénomes de plus de 10 mm. Pathologie principalement féminine (ratio homme/femme = 1/4), ses relations avec l'axe gonadotrope et les estrogènes sont complexes imposant une gestion particulière de la contraception, de l'infertilité et de la grossesse.

Épidémiologie

Parmi les adénomes hypophysaires, 40 % sont des prolactinomes. Leur incidence est estimée à 5/10 000 et leur prévalence varie, suivant les études, entre 1 à 7 pour 10 000 [3, 4]. Les autres étiologies d'hyperprolactinémies sont représentées principalement par les causes médicamenteuses, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale ou les tumeurs ou autres pathologies hypothalamo-hypophysaires à l'origine d'un syndrome de déconnexion.

Physiopathologie

La synthèse et la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes sont soumises à une régulation négative par la dopamine d'origine hypothalamique à travers le système porte hypothalamo-hypophysaire. À l'inverse, les estrogènes, le TRH, l'EGF et les antagonistes du récepteur de la dopamine favorisent sa synthèse et sa sécrétion. La prolactine a pour rôle principal d'induire et maintenir la lactation. En dehors de cette hypersécrétion physiologique, la découverte d'une hyperprolactinémie impose la recherche d'un adénome hypophysaire.

La prolactine en excès entraîne d'importantes altérations de la fonction gonadotrope et cela via plusieurs mécanismes. L'hyperprolactinémie est à l'origine de la diminution de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH, elle-même secondaire à l'inhibition induite de la sécrétion pulsatile de GnRH [5]. La prolactine agit également directement au niveau ovarien avec une action sur les cellules de la granulosa [6]. Elle stimule l'expression de la 3β-hydroxy-déhydrogénase, enzyme clé dans la biosynthèse de la progestérone, et inhibe la synthèse de l'aromatase et l'action stimulante de la FSH sur son activité. L'hyperprolactinémie inhibe ainsi directement au niveau ovarien la sécrétion estrogénique et la production de progestérone [7].

Diagnostic

Clinique

L'altération de la fonction gonadotrope, même pour des élévations modérées des taux de prolactine, explique que le diagnostic, chez la femme, soit souvent précoce. En effet, les troubles du

cycle dominant bien souvent le tableau clinique pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée [8]. Lorsque s'y associe d'emblée une galactorrhée, qu'elle soit spontanée ou provoquée, le diagnostic est simple et quasi certain. Parfois, la découverte de l'hyperprolactinémie se fera au cours d'un bilan d'infertilité ou de fausses couches à répétition. Dans certains cas, un syndrome tumoral pouvant associer à des degrés divers céphalées et troubles visuels conduit au diagnostic. Il s'agit ici souvent de patientes sous contraception estroprogestative masquant les troubles menstruels.

Biologie

Le dosage de la prolactine est simple et permet d'établir rapidement le diagnostic d'hyperprolactinémie si celui-ci, réalisé à jeun après repos à deux reprises, trouve un chiffre supérieur à la norme du laboratoire (habituellement > 25 ng/mL). Un taux supérieur à 200 ng/mL est d'emblée très évocateur d'une étiologie tumorale. Les tests biologiques dynamiques n'apportent pas de bénéfices supérieurs au simple dosage de base pour établir le diagnostic d'hyperprolactinémie.

Certaines hyperprolactinémies sont physiologiques en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement, situations où la prolactine peut être multipliée d'un facteur 2 à 10. Il n'est donc habituellement pas recommandé de doser cette hormone dans ces situations.

Il peut exister des hyperprolactinémies biologiques sans répercussions clinique : il s'agit des macroprolactinémies où sont dosés des dimères (big-prolactine de 48 à 56 kDa) ou des polymères (big-big prolactine de plus de 100 kDa). Ces formes circulantes sont habituellement biologiquement inactives. Cette interférence, lorsqu'elle est évoquée, impose la réalisation d'une chromatographie du sérum aboutissant au diagnostic.

La découverte d'un prolactinome impose la réalisation d'un bilan hypophysaire complet. Celui-ci permet de dépister une sécrétion hormonale associée en particulier de GH ou plus rarement TSH mais aussi de s'assurer de l'absence de retentissement sur les autres axes hypophysaires : insuffisance thyroïdienne, gonadotrope, corticotrope, etc. La découverte d'une anomalie hormonale associée nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique.

Imagerie

Toute hyperprolactinémie biologique doit faire rechercher un adénome hypophysaire. Sauf circonstances cliniques particulières (prise médicamenteuse, grossesse, allaitement, etc.), une IRM centrée sur la région hypophysaire doit être réalisée. Elle sera pratiquée avec injection de gadolinium et pondération T1, T2. Classiquement, les adénomes hypophysaires présentent un signal iso- ou hypo-intense en séquence T1 et iso- ou hyper-intense en T2 rehaussé après injection du produit de contraste [2]. La taille tumorale permet de distinguer les microadénomes mesurant moins de 10 mm des macroadénomes supérieurs à 10 mm. Chez la femme, les prolactinomes sont plus volontiers des petites tumeurs en raison de l'impact clinique de l'hyperprolactinémie. Il existe une assez bonne corrélation entre les taux de prolactinémie et le volume tumoral : une discordance radio-biologique devant faire émettre d'autres hypothèses diagnostiques. L'IRM permet également d'évaluer l'extension suprasellaire vers le chiasma optique, infrasellaire vers le sinus sphénoïdal et latérosellaire vers le sinus caverneux. Un champ visuel à l'appareil de Goldmann permet d'en apprécier le retentissement sur les voies optiques notamment si l'adénome est proche du chiasma.

Traitement

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline) sont les traitements médicaux de choix des adénomes hypophysaires à prolactine [1]. Dans certains cas, le traitement peut faire appel à la neurochirurgie par voie trans-sphénoïdale s'il existe une forme résistante au traitement médical, une intolérance aux différentes molécules ou si le pronostic visuel est engagé.

Avis préconceptionnel

Syndrome tumoral

L'hyperprolactinémie engendre des perturbations du cycle, de l'ovulation et donc de la fertilité. Les agonistes dopaminergiques permettent une restauration des cycles ovulatoires dans 80 à 90 %

des cas [9–12]. L'association à une contraception efficace est donc recommandée jusqu'à ce que la grossesse soit autorisée. En effet, au cours de toute grossesse on assiste, sous l'effet de l'inflation estrogénique, à une hyperplasie des cellules lactotropes responsable d'une augmentation de la prolactinémie et d'une hypertrophie hypophysaire. Sans conséquences en l'absence de pathologie hypophysaire, le risque tumoral lié aux modifications hypophysaires physiologiques de la grossesse prend toute son importance. Aussi, un bilan notamment morphologique s'impose avant d'autoriser une grossesse dont la prise en charge varie en fonction du volume tumoral initial. En cas de microadénome, la grossesse est le plus souvent autorisée sans restriction. En cas de macroadénome, l'autorisation de grossesse ne sera donnée qu'après réduction du volume tumoral qu'elle soit médicale ou chirurgicale.

Risques des traitements médicamenteux chez la femme

Les agonistes dopaminergiques sont parfois utilisés au long cours et la question de leur tolérance se pose [13]. Il a ainsi été rapporté des cas de valvulopathies notamment chez des sujets utilisant ce type de molécules (dans le cadre du traitement d'une maladie de Parkinson) avec, cependant, des doses cumulées nettement supérieures à celles utilisées en cas de prolactinomes. Une échographie cardiaque à la recherche d'une pathologie valvulaire pourra être pratiquée par précaution chez les patientes traitées depuis longtemps par de fortes doses de cabergoline, avant de débiter une grossesse.

Risques des traitements médicamenteux chez le fœtus

La bromocriptine traverse la barrière placentaire et la question de l'exposition du fœtus lors de la période de l'organogenèse se pose. Dans une étude reprenant 6000 grossesses sous bromocriptine, aucune augmentation de l'incidence des malformations fœtales ou des fausses couches spontanées n'a été rapportée [14]. De même, il n'existait pas de répercussions chez des enfants âgés de 9 ans exposés in utero à cette molécule [15]. Nous disposons de moins de données concernant la cabergoline (www.lecrat.org).

Cependant, dans une étude prospective, il n'avait pas été retrouvé d'anomalie à la naissance chez les enfants de 80 mères dont le traitement avait été interrompu à 5 semaines de grossesse [16]. Il semble donc qu'une exposition précoce à la bromocriptine ou à la cabergoline durant la grossesse ne soit pas délétère. À l'inverse, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'impact du quinagolide et du pergolide qui ne doivent donc pas être utilisés lorsqu'il existe un projet de grossesse [17]. Les recommandations de la Société Américaine d'Endocrinologie et de la Société Française d'Endocrinologie sont d'interrompre les traitements antiprolactinémiques dès le diagnostic de grossesse sauf cas particuliers. Ils peuvent cependant être réintroduits en cours de grossesse en cas d'apparition d'un syndrome tumoral.

Suivi de grossesse

En cas de microadénome

En cas de désir de grossesse, un bilan hypophysaire radiologique et biologique récent doit confirmer le diagnostic de microadénome et son bon contrôle hormonal. Le traitement par agoniste dopaminergique est maintenu afin d'obtenir des ovulations de qualité nécessaires à la fécondation. Les recommandations internationales s'accordent avec celles de la Société Française d'Endocrinologie pour indiquer aux patientes d'interrompre leur thérapeutique dès le diagnostic de grossesse [10, 12, 18]. En effet, le risque de complications, et principalement celle de l'augmentation menaçante du volume tumoral, est exceptionnel, estimé entre 0,5 à 2 %, en cas de microadénome à prolactine.

Aucun examen complémentaire n'est recommandé à titre systématique lors de la grossesse. Le dosage de la prolactine n'a habituellement aucun intérêt et ne doit pas être réalisé; en effet son taux augmente systématiquement en cours de grossesse, sans lien avec une augmentation du volume tumoral. La réalisation d'une IRM centrée sur l'hypophyse ou de champs visuels est réservée aux patientes symptomatiques. Dans une méta-analyse incluant 457 patientes, le risque d'augmentation symptomatique du volume tumoral était estimé à 2,6 % [14]. Dans les études basées sur une imagerie systématique, le risque d'accroissement

tumoral était cependant légèrement supérieur entre 4,5 à 5 % [19].

L'apparition ou l'aggravation de céphalées ou de troubles visuels doit, en revanche, motiver la prescription d'une IRM sans injection de gadolinium et d'un examen ophtalmologique. Une augmentation symptomatique du volume tumoral impose la reprise d'un traitement par bromocriptine. Cette molécule est choisie prioritairement en raison de son plus grand recul chez les femmes enceintes mais une intolérance peut imposer son remplacement par la cabergoline [10]. L'absence d'amélioration des symptômes ou du volume tumoral peut faire discuter un traitement chirurgical, mais celui-ci reste exceptionnel et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ainsi, si la patiente est proche du terme, un déclenchement peut être raisonnable avant d'envisager une sanction chirurgicale.

En cas de macroadénome

Plusieurs situations doivent être individualisées car de pronostic très différent [10, 12]. En cas de macroadénome traité chirurgicalement ou médicalement depuis plus d'un an avec une extension suprasellaire peu menaçante pour les voies optiques, le risque d'augmentation tumoral est faible autour de 5 %. L'interruption du traitement médicamenteux est proposée moyennant une surveillance rapprochée. En revanche, si le traitement médical a été instauré depuis moins d'un an ou s'il existe une extension supra- ou latérosellaire, le maintien de la bromocriptine tout au long de la grossesse est recommandé du fait du risque évolutif estimé entre 20 et 30 %.

La surveillance en cours de grossesse s'impose dans tous les cas de macroadénomes. Celle-ci comporte une évaluation de la symptomatologie clinique mensuelle ainsi que la réalisation d'un champ visuel trimestriel. Toute suspicion de développement tumoral impose la pratique d'une IRM hypophysaire sans injection de gadolinium. Un accroissement du volume de l'adénome nécessite une reprise thérapeutique préférentiellement par bromocriptine.

Conséquences de la grossesse sur l'adénome hypophysaire

Au décours de la grossesse, une diminution de l'hyperprolactinémie est souvent rapportée, pour

certain auteurs, chez plus de 50 % des femmes. Une réduction du volume tumoral ainsi qu'une guérison est moins fréquente mais possible (10 % des cas). Cette évolution est rapportée aux modifications vasculaires de la grossesse entraînant une nécrose de la tumeur [9, 20]. Une étude récente a analysé le suivi à long terme de 143 grossesses chez 91 femmes ayant toutes un adénome à prolactine dont 10 macroadénomes [21]. Dans 68 % des cas, aucun traitement n'a été réintroduit après 60 mois de suivi. Aucune augmentation de la taille tumorale n'a été observée par IRM 3 à 6 mois après l'accouchement. Seulement trois des femmes ayant un macroadénome avaient repris le traitement dopaminergique. De même, l'étude de Dominique et al. rapporte une normalisation du taux de prolactine sans traitement chez 41 % des 73 femmes évaluées [22]. De plus, les taux de prolactine après la grossesse sont dans la plupart des cas plus bas qu'avant la grossesse.

La grossesse a donc souvent un effet positif sur cette pathologie. La guérison n'est pas exceptionnelle.

Suivi en post-partum

En post-partum, se pose le problème de l'autorisation de l'allaitement. Il faut là encore distinguer le cas du microadénome de celui du macroadénome [9].

En cas de microadénome, l'allaitement est autorisé sans restriction. Ce dernier entraîne parfois une rémission de l'hyperprolactinémie.

En cas de macroadénome, l'allaitement peut dans certains cas être autorisé, repoussant ainsi la reprise du traitement antidopaminergique. Deux situations cliniques doivent être distinguées :

1. Si la grossesse s'est déroulée sans aucun signe clinique tumoral et si le macroadénome est purement intrasellaire non menaçant pour les voies optiques, l'allaitement peut être autorisé.

2. En revanche, si le traitement antidopaminergique a été repris pendant la grossesse ou si l'extension de l'adénome menace le chiasma optique, l'allaitement est contre-indiqué.

Références

- [1] Delemer B. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. La presse médicale 2009 ; 38 : 117-24.

- [2] Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, delaire C, Pruvo JP. Pituitary adenomas and pregnancy : morphological MRI features. *J Radiol* 2002; 83 : 329–35.
- [3] Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352 : 1455–61.
- [4] Daly AF, Rixhon M, Adam AF, et al. High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 4769–75.
- [5] Sauder SE, Frager M, Case GD, et al. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea : responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 : 941–8.
- [6] Ramasharma K, Li CH. Human pituitary and placental hormones control human insulin-like growth factor II secretion in human granulosa cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84 : 2643–7.
- [7] Demura R, Ono M, Demura H, et al. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 : 1246–50.
- [8] Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Adénomes à prolactine et estrogènes : grossesse, contraception, traitement hormonal estroprogestatif. *Ann Endocrinol* 2007; 68 : 106–12.
- [9] Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 : 885–96.
- [10] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 : 273–88.
- [11] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65 : 265–73.
- [12] Brue T, Delemer B, et al. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies : Consensus d'experts de la Société française d'Endocrinologie (SFE). *Méd Clin Endocrinol Diab* 2008; 9 : 1–7.
- [13] Fatfouta I, Delotte J, Mialon O, Isnard V, Bongain A. Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42 : 316–24.
- [14] Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35 : 99–116.
- [15] Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 1985; 22 : 239–46.
- [16] Ono M, Miki N, Amano K, et al. High-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 : 2672–9.
- [17] Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. For the cabergoline comparative study group. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331 : 904–9.
- [18] Caron P. Grossesse associée à un adénome hypophysaire sécrétant ou non sécrétant : conduite à tenir. *Mises au point cliniques d'endocrinologie* 2008; 69–78 : .
- [19] Gillam MP, Molitch MP, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27 : 485–534.
- [20] Bricaire C, Kerlan V, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. La grossesse, une modalité de guérison des adénomes à prolactine? Dix- huit observations. *Presse Med* 1998; 17 : 2117–9.
- [21] Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 : 372–9.
- [22] Dominique ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilian B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation : a study on 73 patients. *Clin Endocrinol* 2013; (online first).

3.4. Insuffisance surrénale et grossesse

M.-V. Sénat, J.-F. Young

Points clés

- La grossesse constitue un sur-risque de décompensation aiguë lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénale est méconnu.
- Le diagnostic est difficile car les signes cliniques sont parfois les mêmes que ceux de la grossesse (vomissement, asthénie, hypotension, etc.).

- Au moindre doute diagnostique, après réalisation rapide des explorations hormonales simples, une substitution par hydrocortisone sera mise en route sans tarder.

La survenue d'une insuffisance surrénale (IS) chez une femme enceinte est un événement heureusement rare, mais potentiellement grave du fait de

la vulnérabilité cardiovasculaire et métabolique qu'entraîne l'état gravide. Ce terrain constitue donc un sur-risque de décompensation aiguë lorsque le diagnostic d'IS est méconnu. La rareté de l'IS est responsable d'une méconnaissance des présentations de cette maladie par les médecins en général mais aussi dans le milieu obstétrical où des priorités médicales nettement plus fréquentes occupent l'attention des équipes soignantes. À cette rareté, s'ajoute l'existence de signes cliniques confondants qui sont fréquents chez les femmes enceintes (nausées, vomissements, tendance à l'hypotension) mais qui constituent aussi le mode de présentation habituel de l'IS. Ainsi, lorsque l'IS n'est pas connue, un retard diagnostique est malheureusement souvent la règle. Ce dernier aboutit à une aggravation de l'état clinique de la femme enceinte pouvant mettre en jeu le pronostic maternel et fœtal. Au moindre doute diagnostique, après avoir procédé rapidement à des explorations hormonales simples, une substitution par hydrocortisone sera mise en route sans tarder. Cette prise en charge sera optimale s'il existe une coordination étroite entre les gynécologues-obstétriciens et les endocrinologues où chacun va apporter son expertise spécifique.

Lorsque le diagnostic d'IS a été fait préalablement à la grossesse, la situation est plus facile. En effet, la substitution hormonale, accompagnée d'une éducation thérapeutique adéquate, et d'une carte d'IS permet le déroulement normal de la grossesse sans intervention particulière. Chez un certain nombre de patientes, les doses du traitement substitutif doivent être augmentées pour maintenir l'équilibre thérapeutique perturbé par la grossesse [1, 2]. Pendant l'accouchement ou une césarienne qui sont des situations de stress physique, la décompensation peut être aisément prévenue par l'administration transitoire de fortes doses de cortisol par voie parentérale.

Insuffisance surrénale

Définition

L'IS est définie par un état morbide où il existe un déficit du fonctionnement du cortex surrénalien, qui est la région de cette glande où sont synthétisés le cortisol (glucocorticoïde de l'es-

pèce humaine), l'aldostérone (principal minéralocorticoïde) et des précurseurs androgéniques (déhydropépiandrosterone ou DHEA et son dérivé sulfate le SDHEA). Dans l'IS, le déficit en cortisol peut être isolé, avec une sécrétion d'aldostérone conservée, s'il s'agit d'une IS secondaires à un déficit en ACTH hypophysaire (on parle d'IS centrales ou «hautes», voir ci-dessous). Dans l'IS primitive (dite maladie d'Addison), il existe, dans l'immense majorité des cas, un double déficit en cortisol et en aldostérone. La sévérité de la maladie est liée ici au déficit en cortisol qui est aggravé par celui en aldostérone. L'IS primitive a donc un potentiel de gravité supérieur à l'IS secondaire.

Cadres étiologiques

Dans l'IS, on distingue deux grands cadres étiologiques qui posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques particuliers.

Insuffisance surrénale dite primitive (ISP)

Il s'agit de maladies où le cortex est lésé ou détruit de façon plus ou moins complète par des processus pathologiques d'origine auto-immune, infectieuse, inflammatoire, ou tumorale ou par des agressions thérapeutiques médicamenteuse ou chirurgicales (tableau 3.1). Il existe ici des lésions diffuses de la glande affectant les trois zones du cortex [3]. La conséquence est habituellement un déficit global de la production hormonale de la surrénale qui aboutira à une double carence en cortisol et en aldostérone qui explique toute sa sévérité. Deux examens de première ligne sont réalisés dans ce contexte : le scanner des surrénales et la mesure des anticorps anti-21 hydroxylase-circulants [3]. La difficulté au cours de la grossesse pour arriver au diagnostic étiologique découle de la contre-indication à réaliser un scanner des surrénales qui est l'examen de le plus performant pour déceler des lésions bilatérales (tumeurs, hypertrophie ou calcifications), orientant par exemple vers une tuberculose, des métastases ou au contraire devant une atrophie du cortex vers une ISP auto-immune. Chez la femme enceinte, le scanner des surrénale peut être remplacé par une IRM des surrénales dont la sensibilité est

correcte, alors que l'échographie de la loge surrénale ne permet habituellement de déceler que des lésions bilatérales de grande taille.

Tableau 3.1. Principales causes d'insuffisance surrénale primitive (ISP) ou secondaire (ISS).

Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)	ISS par déficit corticotrope (déficit hypophysaire en ACTH)
Auto-immune (80 %) Femme (3/1), terrain personnel et familial de maladies auto-immunes (hypothyroïdie, diabète de type 1, etc.) Petites surrénales au scanner et anticorps anti-21hydroxylase positifs	Corticothérapie chronique ++++ Adénome ou autre tumeur hypophysaire Signes d'insuffisance antéhypophysaire, céphalées, troubles visuels Importance de l'IRM hypophysaire
Tuberculose (10 à 20 %) Adrénoleucodystrophie (touche les garçons) Immunodéprimé (VIH ++, diabétique) Transplanté, antécédent de tuberculose Surrénales calcifiées, signes radiographiques de tuberculose	Hypophysite lymphocytaire, <i>fin de grossesse et post-partum</i> +++ Syndrome de Sheehan (accouchement avec hémorragie massive et choc, exceptionnel en France)
Métastases surrénaliennes et lymphome Autres : infection du VIH	
Blocs enzymatiques (bloc en 21 classique le plus fréquent)	

Insuffisance surrénale secondaire (ISS) ou déficit corticotrope

Les ISS résultent d'un dysfonctionnement des zones fasciculée et réticulée du cortex consécutif à une sécrétion absente ou insuffisante de l'hormone trophique ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse [3]. Il s'agit ici de maladies hypothalamo-hypophysaires d'origine médicamenteuse (corticoïdes), tumorale, inflammatoire ou résultant de lésions thérapeutiques chirurgicales ou post-radiques (tableau 3.1). Dans ce contexte et en dehors d'une corticothérapie au long cours, il faut déjà insister sur l'imagerie par IRM de la région hypophysaire qui est l'examen crucial au plan étiologique. La réalisation d'une IRM, tout à fait possible chez la femme enceinte, est particulièrement importante lorsque l'ISS est suspectée en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement car il s'agit là de périodes à risque où la survenue d'ISS suite à des apoplexies hypophysaires et d'hypophysites lymphocytaires est plus fréquente (figure 3.5).

Dans ce cadre, il existe un déficit prédominant ou exclusif en cortisol qui peut être complet, alors que la sécrétion d'aldostérone est dans la grande majorité des cas conservée. Dans ce contexte, d'autres déficits hypophysaires seront recherchés, surtout une insuffisance thyroéotrope, où le déficit en TSH aboutit à une hypothyroïdie « centrale ». Un déficit en prolactine peut être responsable d'une absence de montée laiteuse et donc de l'impossibilité d'allaiter.

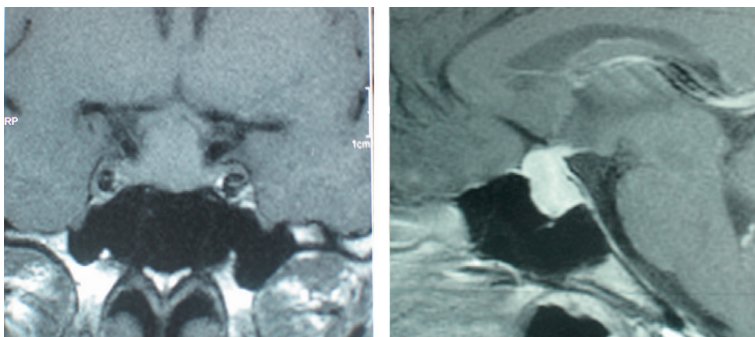


Figure 3.5. Aspect en IRM hypophysaire (coupe coronale à gauche et coupe sagittale à droite) chez une patiente vers le 8^e mois de grossesse présentant une hypophysite lymphocytaire.

L'imagerie hypophysaire a été réalisée devant des céphalées intenses et une hypotension. La mesure du cortisol sérique a montré un taux très bas (2 µg/dL, nle 8–22) le matin. Au moment du diagnostic, la glycémie était à 2 mmol/L et la natrémie à 128 mmol/L.

Conséquences et risques de l'IS indépendamment de la cause et du contexte de grossesse

Au plan vasculaire

La carence en cortisol va entraîner une baisse du tonus artériel adrénérquique. Le cortisol est en effet responsable de l'induction de l'expression des récepteurs adrénérquiques indispensables au maintien de la pression artérielle. Cette vasoplégie fait déjà courir un risque d'hypotension qui peut dans les situations aiguës conduire à un collapsus vasculaire [4–8].

Métabolisme glucidique

Le cortisol joue aussi un rôle crucial au niveau de la néoglucogénèse hépatique et permet de maintenir la production hépatique de glucose dans les situations de jeûne ou de stress. De ce fait, la carence en glucocorticoïde caractérisant l'ISP ou l'ISS peut exposer en cas de décompensation aiguë à une hypoglycémie parfois profonde pouvant conduire à un coma [3].

Troubles ioniques

Le déficit en cortisol va être responsable d'une augmentation de l'hormone antidiurétique (ADH) par de-répression du gène codant pour le précurseur de cette neuro-hormone. L'augmentation de l'ADH va aboutir à un état d'anti-diurèse qui sera responsable d'une hyperhydratation intracellulaire et donc d'une hyponatrémie [3, 4, 8]. S'ajoutera un effet rénal du déficit en cortisol au niveau des aquaporines 2 du tube contourné distal rénal qui va exacerber l'effet de l'ADH sur la réabsorption d'eau et aggraver la tendance à l'hyponatrémie [9].

Le déficit en aldostérone est responsable d'une altération de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal rénal. Il s'ensuit une perte urinaire de sodium qui va provoquer une déshydratation extracellulaire. Celle-ci aura deux conséquences délétères : d'une part une aggravation de l'hypotension artérielle par l'hypovolémie obligatoirement associée à la déshydratation extracellulaire. D'autre part une majoration de l'hyponatrémie par l'augmentation majeure de l'ADH stimulée elle aussi par la déshydratation extracellulaire.

Le déficit aigu en aldostérone, caractéristique de l'ISP, va aussi entraîner une perte de l'excrétion rénale physiologique de potassium. Il s'en

suivra une accumulation pathologique des ions K⁺, et donc une hyperkaliémie [3]. Celle-ci est dangereuse car elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves comme des fibrillations ventriculaires responsables d'asystolie qui peuvent être mortelles dans les hyperkaliémies majeures.

Présentation clinique et biologique de l'IS non traitée, en dehors de la grossesse

Il est utile pour les soignants susceptibles de prendre en charge une femme enceinte avec déficit surrénalien connu de bien connaître la présentation clinique de l'IS de façon à dépister une décompensation de la maladie avant que le tableau clinique s'aggrave. La connaissance de cette sémiologie clinique est aussi intéressante pour évoquer, avant aggravation, le diagnostic chez une femme enceinte dont l'affection n'a pas préalablement été diagnostiquée. La difficulté tient au fait que des nombreux signes cliniques et biologiques sont aussi observés dans l'état gravide. C'est leur caractère inhabituellement prononcé qui doit attirer l'attention. Ces signes cliniques sont résumés dans le [tableau 3.2](#). L'asthénie prononcée est un signe très prévalent mais qui malheureusement manque de spécificité. L'amaigrissement, lorsqu'il est réel est aussi un signe cardinal qui doit attirer l'attention de tout soignant. Il doit toujours inquiéter chez une femme enceinte et faire évoquer une IS parmi d'autres endocrinopathies comme un diabète décompensé, une hyperthyroïdie, ou une hypercalcémie sévère [10]. Les nausées et les vomissements associés à des douleurs abdominales sont d'autres signes d'IS qui témoignent en plus d'un stade avancé de la maladie. L'hypotension, dont les mécanismes ont été expliqués plus haut, est aussi une manifestation classique qui reflète un certain degré de gravité [4–8]. L'existence d'une mélanodermie sera un argument en faveur d'une ISP alors que la pâleur plaidera pour une ISS ([figure 3.6](#)).

Au plan ionique, un des signes majeurs de l'IS est l'hyponatrémie. Les mécanismes sous-jacents ont été expliqués plus haut. L'ISP doit être évoquée si à l'hyponatrémie s'associe une natriurèse augmentée [3]. En cas d'ISS, la natriurèse est variable en fonctions des apports sodés, elle peut être diminuée en cas de vomissements répétés. L'hyperkaliémie est un signe biologique qui oriente vers l'ISP et en même temps un marqueur de gravité. Dans l'ISS, l'hyponatrémie de dilution est accompagnée d'une

Tableau 3.2. Signes cliniques et biologiques des insuffisances surrénales primitives (ISP) et secondaires (ISS).

Signes communs aux ISP et ISS
Asthénie Anorexie, amaigrissement Hypotension avec hypotension orthostatique Troubles digestifs (nausées et vomissements, douleurs abdominales) Hypoglycémie (surtout dans les ISS avec insuffisance antéhypophysaire globale) Cortisol de base ou sous stimulation bas
Signes en faveur d'un ISP
Mélanodermie (voir figure 3.6) Pathologie auto-immune associée Hyperkaliémie Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire (insuffisance rénale fonctionnelle, hémococoncentration avec protides et hématoците élevés) ACTH élevée
Signes en faveur d'une ISS
Pâleur cutanée (voir figure 3.6) Signes d'atteinte tumorale hypophysaire : céphalées, troubles visuel (diminution acuité et atteinte du champ visuel) Hyponatrémie de dilution (urée, créatinine basses) Kaliémie normale ACTH basse ou « normale » (inapproprié à l'effondrement du cortisol)

**Figure 3.6.** Insuffisance surrénale chez 2 femmes.

À gauche, insuffisance surrénale secondaire par tumeur hypophysaire avec la pâleur caractéristique.
 À droite, insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison) avec la mélanodermie typique.

baisse de l'urée et de l'acide urique alors que, dans l'ISP, la déshydratation extracellulaire peut aboutir à une hypoperfusion rénale et donc à une augmentation de l'urée supérieure à celle de la créatinine qui signe l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Outils disponibles pour le diagnostic hormonal de l'IS

Pour le diagnostic d'une ISP, le dosage concomitant matinal de base de l'ACTH et du cortisol sériques constitue le test diagnostique de première ligne [3]. En cas de baisse significative du cortisol associé à une augmentation importante de l'ACTH, le diagnostic d'ISP est facilement posé. Dans les ISP débutantes partielles, le diagnostic est un peu plus délicat car les médecins n'ont pas le réflexe de demander un dosage d'ACTH. Il nécessite de faire le matin un test dynamique de stimulation non agressif comme le Synacthène®. En cas de suspicion d'ISS le test de première ligne est toujours la mesure matinale du couple cortisol/ACTH sérique. Dans les cas typiques où le cortisol est très bas ($< 3 \mu\text{g/dL}$), le diagnostic d'IS est aisément fait. L'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) de l'IS est ici fait devant l'absence d'élévation de l'ACTH matinale. Cette hormone hypophysaire peut être très basse, ce qui rend le diagnostic particulièrement facile. Cependant, même si l'ACTH est dans la zone des «valeurs normales» devant un cortisol bas, le diagnostic d'ISS est posé. C'est lorsque le déficit est partiel que l'on fait appel aux tests dynamiques de stimulation, qui ont une place en deuxième ligne. Plusieurs tests dynamiques ont été proposés chacun ayant des atouts et des inconvénients.

Influence de la grossesse sur les fonctions corticosurrénales maternelles

La grossesse a, chez une femme en bonne santé, des effets considérables sur le fonctionnement de la surrénale [4–8, 11–14]. Tout d'abord, l'élévation majeure de l'estradiol va induire au niveau hépatique une augmentation très importante de la production de la protéine porteuse du cortisol appelée CBG (*cortisol binding globulin*). Celle-ci va entraîner une augmentation des concentrations de cortisol total circulant chez la femme enceinte, ce qui déjà aura comme corolaire de modifier les valeurs normales de cortisol qui vont être supérieures à celle de la femme non

enceinte [11–14]. À côté de ce phénomène, on observe une augmentation du facteur hypothalamique CRH et de l'hormone pituitaire ACTH qui en fin de grossesse va contribuer à une élévation des cortisols libres sérique, salivaire et urinaire [8]. Le mécanisme de l'élévation de ces hormones de la commande corticotrope n'est pas complètement élucidé. Il est possible que l'état gravide induise une augmentation du set point hypothalamo-hypophysaire par l'effet antigluco-corticoïde que pourrait provoquer la progestérone circulante à forte concentration.

L'état gravide est par ailleurs caractérisé par une activation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone [4–8, 11–14]. Celle-ci contribue à l'expansion volémique de la gestation. Chez une femme enceinte normale, l'effet antiminéralocorticoïde de la progestérone est compensé en partie par l'inhibition de l'enzyme 11β -hydroxystéroïde deshydrogénase que ce progestatif naturel provoque [4, 8, 12]. Cette inactivation enzymatique au niveau rénal va permettre au cortisol de pleinement exercer son effet minéralocorticoïde au niveau des récepteurs de l'aldostérone rénal et donc de compenser l'effet antiminéralocorticoïde de la progestérone. Un autre mécanisme de compensation implique l'augmentation de la rénine rénale et extrarénale à laquelle s'ajoute la stimulation par l'estradiol de la synthèse et libération d'angiotensinogène hépatique. Ces deux phénomènes vont aboutir à une stimulation de la production d'angiotensine 2 qui est un puissant stimulateur de la synthèse d'aldostérone. On voit bien qu'un déficit combiné en cortisol et en aldostérone de l'ISP pourra être démasqué par l'effet antiminéralocorticoïde induit par la production placentaire massive de progestérone. À côté de ce facteur aggravant, il faut aussi signaler l'activité majeure au niveau placentaire de l'enzyme 11β -hydroxystéroïde deshydrogénase type 2. Celle-ci est responsable d'une inactivation du cortisol maternel par sa conversion en un métabolite inactif, la cortisone. Ainsi, globalement l'état gravide expose à la décompensation d'une IS sous-jacente, par l'inhibition des effets de l'aldostérone et inactivation du cortisol.

Risques potentiels de l'IS sur la mère

Jusqu'à la fin des années 1950, l'IS s'accompagnait d'une mortalité élevée du fait de l'absence de traitement substitutif disponible. À partir des années

1960, la mortalité s'est réduite de façon spectaculaire avec l'introduction puis la diffusion des thérapeutiques gluco- et minéralocorticoïdes [4, 8].

Présentation clinique de l'insuffisance surrénale, non préalablement diagnostiquée, pendant la grossesse

Les signes cliniques et biologiques de l'ISP et secondaire ont été indiqués plus haut. Au plan clinique, la présentation sémiologique est similaire chez la femme enceinte. La difficulté sur ce terrain tient simplement au fait que les signes d'IS, non spécifiques, sont souvent déjà présents à une échelle moindre, chez des femmes enceinte sans IS. Le médecin doit donc être attentif à leur importance et au moindre doute demander les explorations hormonales. Chez la femme enceinte non malade, il existe une tendance à l'hyponatrémie modérée. Cette caractéristique physiologique peut amener le médecin à sous-estimer ce signe biologique, évocateur d'IS. L'hyperemesis gravidarum est une d'une façon générale une situation clinique qui doit faire soulever l'hypothèse d'une endocrinopathie comme une hyperthyroïdie, une acidocétose diabétique ou une insuffisance surrénale [4, 8, 10, 15, 16, 17, 18].

En cas de vomissements intenses, une IS est d'autant plus probable qu'elle est associée à une hyponatrémie nettement inférieure à 135 mmol/L, à une hypotension orthostatique et une fièvre. Une difficulté supplémentaire peut être introduite par les vomissements abondants qui peuvent masquer la baisse de la natrémie et atténuer l'acidose métabolique de l'ISP.

Une hypoglycémie inférieure à 0,6 g/L (< 3,3 mmol/L) doit aussi faire évoquer une IS et particulièrement une ISS où un déficit en hormone de croissance (qui est comme le cortisol une hormone hyperglycémisante) peut exister dans le cadre d'un panhypopituitarisme.

La mélanodermie est un signe évocateur d'ISP, il est lié à l'augmentation de l'ACTH qui va stimuler les récepteurs MCR1 exprimés à la surface des mélanocytes. Ce signe clinique est intéressant pour le diagnostic d'ISP mais se heurte à deux difficultés. D'une part à la variabilité ethnique des patientes qui rend moins facile sa détection par des médecins «caucasiens» lorsque les femmes ne sont pas de cette

origine. D'autre part, un diagnostic différentiel chez une femme enceinte est le chloasma appelé aussi mélasme qui est aussi secondaire à une activation mélanocytaire responsable d'une sorte de mélanodermie parfois focalisée prédominant sur le visage et les parties découvertes, exposées au soleil. Ce diagnostic différentiel dermatologique est possiblement provoqué par l'élévation des estrogènes et la progestérone de la grossesse [8]. Dans tous les cas, il paraît licite d'écarter une ISP devant ce tableau clinique.

Devant un tableau clinico-biologique d'IS, certains signes doivent orienter l'origine hypothalamo-hypophysaire du déficit tels une pâleur extrême non expliquée par une anémie profonde, des céphalées intenses ou des troubles visuels, qu'ils soient à type de diminution du champ ou l'acuité visuelle ou bien des anomalies de l'oculomotricité (diplopie) qui peuvent leur être associés ou isolés. Dans tous ces cas, une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire, avec ou non injection de gadolinium doit être réalisée de façon urgente pour rechercher un processus expansif, tumoral ou inflammatoire de cette région.

Diagnostic hormonal d'IS chez la femme enceinte

Il repose aussi chez la femme enceinte sur les dosages simultanés du cortisol et de l'ACTH sériques qui sont de réalisation simple et faits en première ligne [3]. Le diagnostic d'ISP est facilité par la mesure de l'ACTH qui va être élevée très précocement. Chez une femme enceinte, une valeur d'ACTH supérieure à 100 pg/mL est déjà évocatrice du diagnostic et la valeur diagnostique est d'autant plus forte que l'élévation de cette hormone hypophysaire est importante. L'interprétation des dosages de cortisol sérique est plus délicate. Comme cela a été vu plus haut, le cortisol total circulant est augmenté pendant la grossesse normale. La première précaution est donc de posséder des valeurs normales de ce stéroïde spécifiques de la grossesse. Cette base de travail élémentaire n'est malheureusement pas habituellement assurée par les laboratoires d'hormonologie qu'ils soient de ville ou hospitaliers ce qui rend particulièrement délicate l'interprétation d'une cortisolémie. Certes, quand le cortisol est très bas (par exemple < 5 µg/dL ; équivalences < 50 ng/mL

ou < 135 nmol/L, en fonction des unités utilisées par les différents laboratoires), le diagnostic d'IS est probable. Le diagnostic d'ISP sera renforcé par l'élévation importante est très précoce de l'ACTH.

En cas d'ISS par déficit corticotrope le diagnostic, en dehors des cas caricaturaux, est plus difficile car l'élévation de l'ACTH est absente. En cas de déficit corticotrope sévère avec ACTH et cortisol simultanément effondrés, le diagnostic hormonal positif va rester aisé. En revanche, lorsque le déficit est partiel, la baisse du cortisol peut être masquée artificiellement par l'élévation de la CBG. Cette difficulté va être majorée par des niveaux d'ACTH qui ne seront pas forcément bas mais situés dans la zone des valeurs normales, bien que non adaptés à la baisse de la production de cortisol. Comme on l'a vu précédemment chez les femmes non enceintes, dans ce contexte de déficit partiel on utilise les tests dynamiques de stimulation pour affirmer ou écarter formellement une IS. Mais la grossesse va ajouter ici plusieurs difficultés. La première est l'agressivité de certaines explorations dynamiques comme l'hypoglycémie insulínique ou le test à la métopirone qui sont déconseillés chez une femme enceinte. Restent les explorations dynamiques par le test de stimulation au Synacthène® ordinaire ou par le test à la CRH. La difficulté avec ce dernier est tout d'abord l'absence de valeurs de référence de cortisol et d'ACTH stimulées chez les femmes enceintes normales aux différents stades de la gestation. Aucune interprétation fiable n'est donc possible tant que des valeurs normatives n'auront pas été établies. Pour le test au Synacthène® ordinaire, certains travaux ont montré, sur des échantillons de taille limitée, les limites de la réponse normale du cortisol à cette stimulation pendant la grossesse [2, 4, 8].

Prise en charge de l'insuffisance surrénale aiguë chez une femme enceinte

En dehors de l'urgence

Le traitement de l'IS chez la femme enceinte ne présente pas de particularité majeure par rapport aux autres patients atteints de ces maladies. La base du traitement est la même et repose dans tous les cas sur l'administration d'hydrocortisone

par voie orale tant que c'est possible. En cas d'ISP, on administre aussi un médicament ayant un effet minéralocorticoïde, la 9 α -fludrocortisone. En dehors des situations urgentes d'IS aiguë, les posologies habituelles d'hydrocortisone sont comprises entre 20 et 30 mg par jour, réparties en 2 ou trois fois par jour avec le maximum de la dose administré le matin. Il est habituel que des posologies un peu supérieures soient nécessaires compte tenu du métabolisme de l'hydrocortisone par le placenta et l'élévation de la CBG circulante. L'efficacité se mesure sur l'amélioration de l'état clinique de la patiente avec une diminution des signes cliniques et biologiques.

Une éducation thérapeutique sera mise en place de façon à que la patiente puisse anticiper toute décompensation aiguë. Celle-ci sera complétée par la remise d'une carte d'insuffisance surrénale (figure 3.7). L'ensemble de cette prise en charge sera optimal si elle se fait en concertation étroite avec un service d'endocrinologie habitué aux soins de ces maladies.

En cas de décompensation avec IS aiguë

L'IS aiguë est une urgence vitale qui nécessite une hospitalisation immédiate au mieux dans une unité de soins intensifs tant que la situation n'est pas rétablie et stabilisée. La difficulté chez la femme enceinte est qu'il faut surveiller de près l'état de l'enfant à naître ce qui suppose l'intervention active d'équipes obstétricales. Cette prise en charge ne peut s'envisager correctement que dans un environnement de type maternité niveau 3 avec une réanimation néonatale.

Lorsque le diagnostic est connu un traitement efficace peut être rapidement débuté. Il comprend l'administration parentérale d'HSCH à fortes doses (entre 50 mg et 200 mg d'HSCH en IV, qui sera renouvelé toutes 3 à 4 heures en fonction de l'évolution). Ce traitement permet assez rapidement corriger l'hyperkaliémie de l'ISP aiguë et la vasoplégie artérielle commune à toutes les IS. En parallèle, une réhydratation par sérum physiologique sera initiée. Elle vise à rétablir la volémie pour éviter ou corriger l'insuffisance rénale et la tendance au collapsus spécifique de l'ISP. Sous un monitoring hémodynamique et biologique et rapproché, une décroissante de l'intensité de cette

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique « insuffisance surrénale »
Rubrique « orphanet-urgences »
- > le site de l'association de patients « Surrénales » : www.surrenales.com
- > Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares Croissance (CRMERC)
<http://crmecr.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale :
<http://surrenales.aphp.fr>



Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

Siège de l'Association « Surrénales »
14, Avenue Anatole France
76330 Notre Dame de Gravenchon
Tél. : 02 76 98 23 12

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder).

Il est recommandé de conserver cette carte sur vous, elle est très utile, voire indispensable en cas d'urgence.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports en concertation avec des professionnels des centres de références des « pathologies rares de la surrénale », des « déficits Thyroïdiens », des « pathologies endocriniennes rares de la croissance » et l'Association Surrénales (14, Avenue Anatole France 76330 Notre-Dame de Gravenchon).
Déc 2007

Liberté • Égalité • Fraternité
REPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence
Emergency Healthcare Card

Insuffisance surrénale
(Adrenal insufficiency)

Groupe de maladies génétiques ou acquises responsables d'une insuffisance de production des hormones surrénaliennes (cortisol et/ou aldostérone)

Nom de la maladie* :	Name of the disease* :
☐ Déficit en glucocorticoïdes*	☐ Glucocorticoid insufficiency*
☐ Déficit en minéralocorticoïdes*	☐ Mineralocorticoid insufficiency*

(*A compléter par le médecin qui remplit la carte)

• Risque d'insuffisance surrénale aiguë à prévenir et à traiter devant toute situation d'urgence ou à l'apparition de signes d'alerte : asthénie inhabituelle, troubles digestifs et douleurs abdominales.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal. Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile **voire indispensable en cas d'urgence.**

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique « insuffisance surrénale »
- > le site de l'association de patients « Surrénales » :
www.surrenales.com
- > Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares Croissance (CRMERC)
<http://crmecr.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale :
<http://surrenales.aphp.fr>



Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

Siège de l'Association « Surrénales »
14, Avenue Anatole France
76330 Notre Dame de Gravenchon
Tél. : 02 76 98 23 12

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Déc. 2007

Liberté • Égalité • Fraternité
REPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Informations et conseils

Insuffisance surrénale

Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

Figure 3.7. Carte d'insuffisance surrénale que tout patient avec cette maladie, a fortiori une femme enceinte doit porter en permanence sur lui. Dans cette carte, le protocole de traitement de l'IS aiguë est décrit.

thérapeutique combinée sera dès que possible amorcée en fonction de l'évolution des constantes pour éviter les complications iatrogènes. Bien entendu, une cause déclenchante sera recherchée et traitée (infection par exemple). En cas d'hypo-

glycémie, un ajout de glucosé (G5 % ou G10 % en fonction de la sévérité) sera mis en route parallèlement à la réhydratation.

Pour plus de détail consulter : www.orphanet-urgences.fr

Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë pendant la grossesse et l'accouchement

Comme nous l'avons évoqué plus haut, lorsque le diagnostic d'IS a été fait avant la grossesse la prise en charge et la prévention des décompensations aiguës sont en théorie beaucoup simples. La femme enceinte, comme tout patient avec IS, doit toujours porter sur elle sa carte (www.orphanet-urgences.fr). Elle doit la montrer à tout médecin ou sage femme intervenant dans ses soins. Elle et son entourage doivent être entraînés à avoir le réflexe de survie de base : au moindre doute diagnostique sur une décompensation ([tableau 3.2](#)), ils doivent prendre contact avec les équipes d'obstétrique et d'endocrinologie ou a défaut avec les Urgences médicales. La patiente et son entourage immédiat doivent de plus être entraînées à la pratique d'auto-injections d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) qui sont efficaces en intramusculaire et même en sous-cutané. Ils doivent toujours posséder à leur domicile aux moins deux ampoules d'HSHC avec le matériel (aiguilles et seringues) pour faire les injections.

Pour l'accouchement, les équipes soignantes doivent administrer de l'HSHC de façon à compenser le stress physique du partum. Un protocole indicatif est le suivant : 50 mg IV d'HSHC dès que la patiente débute le travail, à renouveler toutes 6 heures pendant 12 à 24 heures en fonction du déroulement de l'accouchement. Le relais se faisant per os à la dose de 30 mg par exemple. Le protocole est similaire pour la réalisation d'une césarienne.

L'hydrocortisone est une hormone naturelle inactivée par le placenta, le risque d'insuffisance surrénale du nouveau-né est donc très limité même administré à fortes doses chez la mère. Pour les mêmes raisons, aucune contre-indication à l'allaitement n'est légitime.

Références

- [1] Carr BR, Parker Jr. CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; 139 : 416–22.
- [2] Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy : challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005 ; 26 : 775–99.
- [3] Lefebvre H. Les insuffisances surrénales. In : Young J, Chanson P, editors. Paris : Flammarion ; 2007.
- [4] Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 ; 35 : 1–20.
- [5] Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003 ; 26 : 698–702.
- [6] Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Iraci GS, Ojeda de Pruneda MR. Pregnancies associated with primary adrenal insufficiency. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 1199, e17–20.
- [7] Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 25 : 959–73.
- [8] Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 ; 78 : 497–502.
- [9] Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, et al. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol (Oxf)* 2009 ; 196 : 239–47.
- [10] Ozdemir I, Demirci F, Yücel O, Simsek E, Yildiz I. A case of primary Addison's disease with hyperemesis gravidarum and successful pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 113 : 100–2.
- [11] Dörr HG, Heller A, Versmold HT, Sippell WG, Herrmann M, Bidlingmaier F, et al. Longitudinal study of progesterins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 863–8.
- [12] Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Margioris AN, Dubbert B, Calogero AE, et al. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 ; 44 : 419–28.
- [13] Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy : defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 3866–72.
- [14] Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002 ; 20 : 375–80.
- [15] Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery : relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 ; 33 : 279–89.
- [16] Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005 ; 11 : 527–39.
- [17] Ebeling F, Rahkonen L, Saastamoinen KP, Matikainen N, Laitinen K. Addison's disease presenting as hyperemesis, hyponatremia and pancytopenia in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 121–2.
- [18] Verberg MF1, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005 ; 11 : 527–39.

PLAN DU CHAPITRE

Définition du syndrome néphrotique et pathologies rénales sous-jacentes

Diagnostic du SN au cours de la grossesse

- Néphropathie non connue : importance du diagnostic étiologique de la néphropathie sous-jacente
- Néphropathie connue avant grossesse : importance de l'avis préconceptionnel
- Diagnostic différentiel : la pré-éclampsie

Suivi de grossesse et prise en charge

Risques fœto-maternels

- Risques maternels
- Risques fœtaux

Risque de la grossesse sur l'évolution de la néphropathie

Suivi en post-partum

Conclusion

Grossesse au cours de la MRC : le point de vue du néphrologue

Grossesse au cours de la MRC : le point de vue de l'obstétricien

- Effets de l'insuffisance rénale chronique sur la grossesse
- Influence de la néphropathie sur l'évolution materno-fœtale

Consultation préconceptionnelle

Suivi de la grossesse

Épidémiologie

Recommandations et planification de la grossesse

Influence de la grossesse sur la transplantation rénale

- Incidence des rejets aigus
- Dégradation de la fonction rénale
- Hypertension artérielle et pré-éclampsie
- Complications infectieuses
- Protéinurie

Influence de la transplantation rénale sur la grossesse

- Prématurité
- Hypotrophie fœtale
- Césarienne

Interactions des traitements avec la grossesse

- Antihypertenseurs
- Immunosuppresseurs

Suivi et prise en charge

- Suivi rénal
 - En période préconceptionnelle
 - Pendant la grossesse
- Suivi obstétrical : la grossesse

Conclusions

Infections urinaires

- Introduction
- Infections urinaires non fébriles
- Infections urinaires fébriles

Lithiase urinaire ou obstruction de la voie urinaire supérieure

- Introduction
- Diagnostic
- Prise en charge
 - Colique néphrétique simple
 - Colique néphrétique compliquée

Troubles mictionnels

- Introduction
- Pollakiurie et incontinence

Rétention urinaire

- Pendant la grossesse
- Dans le post-partum

Pathologies urologiques plus rares

- Pathologies tumorales
 - Tumeurs du rein
 - Tumeurs urothéliales
- Malformations congénitales maternelles
 - Reflux vésico-urétéral et syndrome de jonction
 - Extrophie vésicale et épispadias

4.1. Syndrome néphrotique et grossesse

S. Chauvet

Points clés

- Les modifications physiologiques rénales liées à la grossesse compliquent l'analyse sémiologique du SN et le diagnostic de la néphropathie sous-jacente.
- Le diagnostic différentiel entre pré-éclampsie et SN peut être difficile à établir lorsque le SN apparaît au 3^e trimestre.
- La biopsie rénale n'étant pas toujours réalisable.

Le syndrome néphrotique (SN), manifestation d'une pathologie glomérulaire primitive ou secondaire, est de diagnostic et de prise en charge plus délicats chez la femme enceinte. Les modifications physiologiques rénales liées à la grossesse en compliquent en effet l'analyse sémiologique et le diagnostic de la néphropathie sous-jacente est parfois plus difficile; la biopsie rénale n'étant pas toujours réalisable. Il pose de plus le problème du diagnostic différentiel avec la pré-éclampsie lorsque, il apparaît au cours du 3^e trimestre ainsi que celui de sa prise en charge thérapeutique. L'éventail des traitements disponibles est en effet moins large durant la grossesse. La découverte d'un SN impose par ailleurs la réalisation d'un bilan étiologique complet afin de ne pas méconnaître une pathologie systémique sous-jacente qui pourrait grever le pronostic fœto-maternel. En cas de néphropathie connue, l'avis pré-conceptionnel est primordial pour limiter les complications. Dans les deux cas, une prise en charge rapprochée, multidisciplinaire, doit être instaurée, associée à une réévaluation complète de la néphropathie en post-partum.

Définition du syndrome néphrotique et pathologies rénales sous-jacentes

Le syndrome néphrotique est défini par une albuminurie supérieure à 3 g/j et une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L. Il est qualifié de « pur » lorsqu'il

n'est associé ni à une HTA, ni à une hématurie ni à une insuffisance rénale organique. Dans le cas contraire, le SN est dit impur [1].

Qu'il soit pur ou impur, le SN nécessite une prise en charge en urgence afin de prévenir ses complications aiguës, délimiter le risque de survenue d'une IR irréversible mais aussi afin d'éliminer une pathologie systémique sous-jacente potentiellement sévère. La biopsie rénale est très souvent indispensable pour guider le traitement.

Le SN peut être associé à une glomérulopathie primitive comme la néphropathie à lésions glomérulaires minimales (LGM), la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou encore la néphropathie à IgA. Il peut être secondaire à une pathologie générale comme le diabète, le lupus, l'amylose, les hémopathies, néoplasie, certaines infections virales, bactériennes ou parasitaires les vascularites dysimmunitaires (purpura rhumatoïde et autres vascularites) ou encore toxique [1].

Diagnostic du SN au cours de la grossesse (figure 4.1)

Le diagnostic de SN tel qu'il est défini classiquement peut s'avérer difficile chez la femme enceinte. En effet, les modifications physiologiques rénales liées à la grossesse constituent un biais dans l'interprétation de la sémiologie rénale, en particulier dans l'interprétation du caractère pur ou impur du SN. L'augmentation de la filtration glomérulaire de l'ordre de 40 à 50 % et la diminution de la pression artérielle (PA) au cours des premiers mois en rapport, entre autres, avec une diminution des résistances périphériques d'origine hormonale peuvent faussement rassurer les cliniciens et faire sous-estimer la pathologie rénale sous-jacente. À l'inverse, l'augmentation physiologique de la protéinurie et l'hypoalbuminémie relative liée à une rétention hydro sodée peuvent faire surestimer le SN sans traduire de modification des lésions rénales sous-jacentes [2, 3].

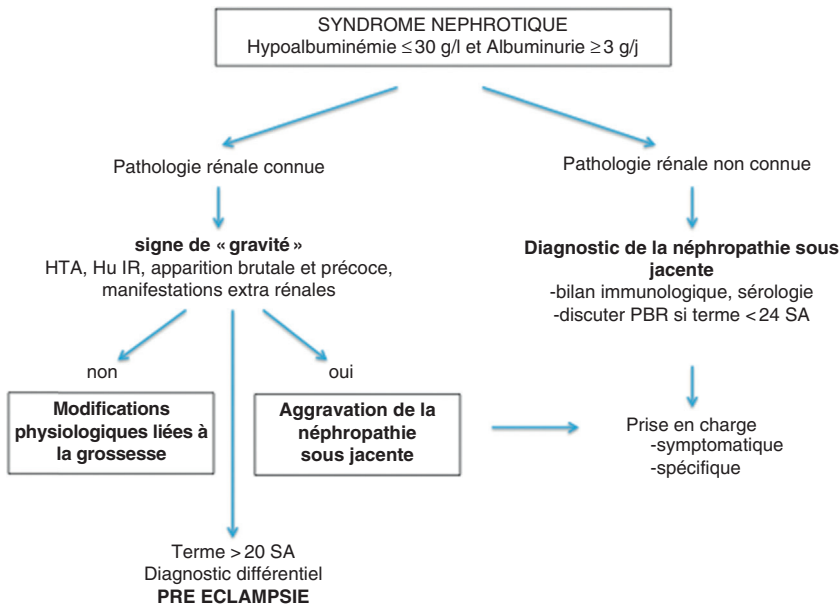


Figure 4.1. Diagnostic d'un syndrome néphrotique chez la femme enceinte.

Néphropathie non connue : importance du diagnostic étiologique de la néphropathie sous-jacente

En l'absence de glomérulopathie connue, l'apparition en cours de grossesse d'une protéinurie glomérulaire significative (supérieure à 0,3 g/j) a fortiori un syndrome néphrotique nécessite un bilan étiologique complet avec :

- caractérisation du syndrome glomérulaire à la recherche de signes « prolifératifs » (HTA, IR, hématurie) permettant d'orienter le diagnostic étiologique;
- dosage des FAN, anti-DNA, anti-Ag soluble nucléaires, C3, C4, CH50, anti-phospholipides, anti-cardiolipines, anti-PLA2R, cryoglobulinémie, recherche d'une gammapathie monoclonale, sérologies virales HBV, HCV, VIH;
- réalisation éventuelle d'une biopsie rénale, en fonction du terme de la grossesse, à visée diagnostique et pronostique.

Néphropathie connue avant grossesse : importance de l'avis préconceptionnel

Les modifications physiologiques rénales en début de grossesse peuvent masquer une aggravation d'une néphropathie préexistante ou à l'inverse majorer une protéinurie ou une hypoalbuminémie sans traduire toutefois une aggravation des lésions rénales. Toute modification brutale de la protéinurie doit faire suspecter une aggravation de la néphropathie et motiver :

- la recherche de signes « prolifératifs » : HTA, une dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie glomérulaire;
- la recherche de signes évolutifs d'une pathologie systémique sous-jacente;
- la réalisation éventuelle d'une biopsie rénale en fonction des risques et du terme de la grossesse.

L'avis préconceptionnel est primordial dans ce cas de figure afin de limiter les risques de progression de la pathologie rénale, de complications fœto-maternelles ou éventuellement de poussée

d'une pathologie systémique sous-jacente [4]. La planification de la grossesse au moins 6 mois avant permet :

- d'instaurer précocement une prise en charge multidisciplinaire entre obstétriciens, néphrologues, internistes, rhumatologues, etc.;
- d'arrêter et remplacer si besoin les traitements à visée néphrologique contre-indiqués (IEC/ARA2). Un suivi clinico-biologique rapproché permettra d'évaluer le retentissement des modifications thérapeutiques sur la pression artérielle, la protéinurie et la fonction rénale avant conception;
- de modifier le traitement de fond d'une pathologie systémique sous-jacente;
- d'évaluer et corriger les troubles métaboliques induit par le SN;
- d'informer des risques encourus sur le plan rénal et général pour la mère et le fœtus.

Diagnostic différentiel : la pré-éclampsie

L'apparition ou l'aggravation d'un syndrome néphrotique au 3^e trimestre pose le problème du diagnostic différentiel avec la pré-éclampsie, a fortiori s'il existe une HTA ou une IR associées. L'évolution des paramètres de surveillance habituels tels que la croissance fœtale, le bilan hépatique, les facteurs de coagulation ou les symptômes maternels permettent de faire la distinction entre les deux. Cependant, une diminution de l'haptoglobine, une hémolyse ou une thrombopénie peuvent être en lien avec la pathologie rénale sous-jacente.

Suivi de grossesse et prise en charge

Toute néphropathie glomérulaire impose un suivi conjoint entre obstétricien et néphrologue très rapproché durant la grossesse afin :

- d'évaluer le contrôle de la PA (en consultation et suivi des automesures) et la volémie : Les diurétiques sont parfois nécessaires dans les SN profonds. Ils sont à utiliser avec précaution en raison des risques d'hypovolémie pour le fœtus mais, utilisés de façon adaptée, ils sont le plus souvent bien tolérés;

- de suivre les paramètres néphrologiques (albuminémie, créatinine, urée, acide urique, ionogramme urinaire, protéinurie/créatininurie, ECBU);
- d'instaurer un traitement symptomatique du SN (diurétique, albumine, port de bas de contention, régime hyposodé et apport protidique à 1 g/kg/j);
- d'évaluer et prendre en charge les complications du SN : aspirine, prophylaxie thrombo-embolique par héparine en cas d'hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L, port de bas de contention, vitamine D, régime hypolipémiant);
- d'instaurer un traitement spécifique en cas de découverte d'une glomérulopathie primitive accessible à une corticothérapie par exemple (LGM, HSF primitive) ou en cas de découverte d'une maladie systémique associée (corticoïdes et autres traitements IS, etc.);
- surveillance d'une pathologie systémique sous-jacente à risque de poussée et adaptation des traitements spécifiques en rapport.

Risques fœto-maternels

Risques maternels

L'existence d'une néphropathie associée à un SN expose au risque de survenue d'une HTA, d'une pré-éclampsie mais aussi des complications habituelles du SN.

Les néphropathies glomérulaires se compliquent d'HTA dans 20 % des cas environ durant la grossesse. L'HTA devra faire l'objet d'un contrôle strict (objectif 130/80 mmHg) *a fortiori* lorsqu'elle pré-existait à la grossesse ou qu'elle apparaît précocement [5]. Les risques de pré-éclampsie en cas de néphropathie sous-jacente sont, quant à eux, de l'ordre de 30 % [6]. Ils sont d'autant plus importants en cas de pathologie systémique associée ou en cas de néphropathie responsable d'une HTA chronique, et d'une protéinurie importante, d'une IRC au moment de la conception ou apparues précocement au cours de la grossesse [7].

Le SN peut par ailleurs se compliquer de thromboses vasculaires en rapport avec une hypercoagulabilité (fuite urinaire de certains inhibiteurs de la coagulation et augmentation de la synthèse hépatique de protéine de la coagula-

tion). Ces thromboses peuvent intéresser tous les territoires artériels ou veineux avec risque d'embolie pulmonaire. Il existe par ailleurs au cours du SN un risque accru de complications infectieuses à germes encapsulés liées à une hypo gammaglobulinémie secondaire. Enfin, le SN est associé à des anomalies métaboliques et à des carences à prendre en compte durant la grossesse (dyslipidémie, dénutrition, carence vitaminique et carence en métaux éléments [fer, cuivre, zinc]) [8].

Risques fœtaux

En cas de néphropathie glomérulaire, il existe une surmortalité fœtale de l'ordre de 20 %. Celle-ci semble plus importante en cas de HSF sous-jacente comparée à la GEM ou la néphropathie à IgA [9, 10]. Il existe par ailleurs un risque surajouté de retard de croissance intra-utérine (RCIU) et de prématurité le plus souvent induite. Cependant, plus que le type de la néphropathie elle-même, il apparaît clairement que ce sont l'existence d'un syndrome néphrotique, d'une HTA ou d'une insuffisance rénale, qui jouent un rôle déterminant sur l'évolution fœtale [11]. Le SN d'apparition précoce au cours de la grossesse est associé à rétention hydrosodée et une hypovolémie efficace exposant à risque d'hypo-perfusion utéro-placentaire responsable de RCIU ou mort fœtale in utero (MFIU). Une hypo-albuminémie sévère inférieure à 25 g/L en soit est aussi un facteur de risque de RCIU et de MFIU quelle que soit la volémie. En cas de SN impur associé à une IR ou HTA, le risque de MFIU est d'autant plus important [12]. En revanche, un syndrome néphrotique d'apparition tardive au cours de la grossesse ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution fœtale [13].

Risque de la grossesse sur l'évolution de la néphropathie

Les données concernant les profils évolutifs des néphropathies glomérulaires en cours de grossesse restent limitées. La grossesse s'accompagne dans 20 % des cas d'une majoration de la protéinurie, d'une HTA et d'une dégradation de la fonction rénale transitoire ne témoignant toutefois pas forcément d'une aggravation des lésions rénales.

Ceci est vrai surtout lorsque la néphropathie sous-jacente est peu sévère (DFG supérieure à 40 mL/min, faible protéinurie, et TA contrôlée) [9, 14]. En revanche, en cas de protéinurie supérieure à 1 g/24 h et un DFG inférieur à 40 mL/min, ou en cas de maladie systémique associée, il existe un risque important de progression de la néphropathie [15].

Le type de néphropathie semble avoir aussi un impact sur le risque de dégradation. Le pronostic est moins bon en cas de glomérulopathie secondaire à une pathologie systémique. Au sein des glomérulopathies primitives, la HSF et les GNMP semblent être associées à un pronostic plus sévère que la GEM ou la néphropathie à IgA [9].

Suivi en post-partum

Un suivi très régulier en néphrologie devra être réalisé en post-partum afin :

- de discuter la biopsie rénale à visée diagnostique, si celle-ci n'avait pu être réalisée durant la grossesse) et pronostique, en cas de non-récupération de paramètres néphrologiques normaux ou initiaux ;
- d'instaurer les mesures de néphroprotection optimales en l'absence de contre-indication (IEC, ARA2) et optimiser les traitements symptomatiques du SN (diurétiques, statines, vitaminothérapie, AVK si hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L) ;
- d'optimiser le traitement spécifique de la néphropathie sous-jacente : réinstauration des protocoles immunosuppresseurs.

Conclusion

La survenue d'un syndrome néphrotique est associée à un risque important de complications materno-fœtales essentiellement déterminées par la précocité d'installation de ce dernier mais aussi sa sévérité. Le pronostic est d'autant plus péjoratif s'il existe une HTA ou une insuffisance rénale associées. L'instauration d'une prise en charge multidisciplinaire permet toutefois d'améliorer le pronostic de ces grossesses à risque. En cas de néphropathie connue, l'avis préconceptionnel est primordial pour établir les risques encourus et les limiter.

Références

- [1] Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336 : 1185–9.
- [2] Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18 : 152–61.
- [3] Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 : 984–9.
- [4] Oh HJ, Han SH, Yoo DE, et al. Reduced pre-pregnancy proteinuria is associated with improving postnatal maternal renal outcomes in IgA nephropathy women. *Clin Nephrol* 2011; 76 : 447–54.
- [5] Kattah E, Garovic V. The management of hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20 : 229–239.
- [6] Brown MA, Whitworth JA. Management of hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21 : 907–16.
- [7] Vellanki K. Pregnancy in Adv Chronic Kidney Disease advances 2013; 20 : 223–228.
- [8] Group KDIGO. Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Intern* 2012; 2(suppl) : 198–9.
- [9] Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346 : 1122–4.
- [10] Imbasciati E, Ponticelli C. Pregnancy and renal disease : predictors for fetal and maternal outcome. *Am J Nephrol* 1991; 11 : 353–62.
- [11] Lindheimer MD, Katz AI. Gestation in women with kidney disease. Prognosis and management. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8 : 387–404.
- [12] Fischer M, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 415–23.
- [13] Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 1997; 52 : 871–85.
- [14] Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG. Diabetes in Women : Adolescence, Pregnancy and Menopause. 3rd ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- [15] Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stage 3 to 5 : fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 : 753–62.

4.2. Insuffisance rénale chronique et grossesse

N. Winer, F. Fakhouri

Points clés

- Les trois principaux facteurs prédictifs d'aggravation de la pathologie rénale et de complications obstétricales chez une patiente porteuse d'une néphropathie chronique débutant une grossesse sont la fonction rénale, l'existence d'une protéinurie et d'une HTA.
- La grossesse chez les patientes dialysées reste une grossesse complexe.

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème médico-socio-économique d'importance croissante dans le monde. En France, 1,7 à 2,5 millions de personnes présentent une MRC [1] qui n'épargne pas les sujets jeunes et en 2011, 735 nouveaux patients âgés de 20 à 44 ans ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse et la greffe rénale. La grossesse chez une patiente atteinte de MRC n'est donc pas une

situation clinique rare et des néphrologues et des gynécologues obstétriciens sont régulièrement confrontés à la question du conseil et du suivi d'une patiente atteinte de MRC et souhaitant ou débutant une grossesse.

Nous allons donc aborder ce sujet successivement d'un point de vue néphrologique et obstétrical, sachant que la question de la grossesse après greffe rénale ne sera pas discutée dans ce chapitre.

Grossesse au cours de la MRC : le point de vue du néphrologue

Chez les femmes jeunes en âge de procréer, le poids de la MRC est aggravé par les difficultés à débuter et à mener à terme une grossesse. En effet, au-delà de la baisse de la fertilité associée à la MRC notamment sévère, la grossesse chez une patiente atteinte de MRC reste une grossesse à risque. Le

risque est double : celui du retentissement de la MRC sur le déroulement de la grossesse d'un côté et celui du retentissement de la grossesse sur l'évolution de la MRC de l'autre.

L'aggravation possible d'une néphropathie chronique au cours de la grossesse est classiquement attribuée à l'hyperfiltration glomérulaire induite par la grossesse dans un contexte de réduction néphronique. Néanmoins, cette hypothèse n'est pas clairement étayée. Une autre hypothèse émergente est que l'augmentation physiologique des facteurs antiangiogéniques (endogline et Flt1 solubles) au cours de la grossesse pourrait avoir, dans un contexte de réduction néphronique, un impact délétère sur une néphropathie chronique.

Les données concernant l'impact de la grossesse sur l'évolution de la MRC proviennent d'études françaises et anglo-saxonnes relativement anciennes. Ces études ont analysé des grossesses survenues durant une longue période (années 1970, 1980 et 1990) antérieure aux développements récents dans les domaines de l'obstétrique et de la néonatalogie ou même de la prise en charge de la MRC. Les résultats de ces études ne reflètent peut-être pas fidèlement l'évolution actuelle d'une grossesse chez des patientes atteintes de MRC, mais restent un outil précieux pour le conseil de ces patientes. Elles ont été confortées par des données italiennes plus récentes.

Les travaux de Jones et al. [2] et de Jungers et al. [3, 4] avaient permis de tirer plusieurs conclusions qui sont toujours utilisées aujourd'hui pour le conseil des patientes atteintes de MRC et souhaitant une grossesse. Ainsi, en cas de MRC modérée (schématiquement pour une créatininémie $< 110 \mu\text{mol/L}$) la grossesse ne modifie pas l'évolution naturelle à long terme (15 ans) de la néphropathie, notamment en l'absence de protéinurie importante. En cas de MRC plus sévère (créatininémie $> 180 \mu\text{mol/L}$), un tiers des patientes présentent une baisse du débit de filtration glomérulaire persistant dans le post-partum et 15 à 23 % de ces patientes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Une MRC sévère (créatininémie $> 180 \mu\text{mol/L}$) expose donc à un risque significatif de dégradation d'une MRC. Malgré toutes ces réserves déjà discutées concernant les études anciennes, le seuil de créatininémie de $180 \mu\text{mol/L}$ est encore largement utilisé dans le conseil des patientes, et une grossesse est fortement déconseillée en cas de créatininémie $> 180 \mu\text{mol/L}$, *a fortiori*

en présence d'une protéinurie importante voire un syndrome néphrotique et/ou d'une hypertension artérielle sévère mal équilibrée. Néanmoins, chaque patiente est un cas particulier et une grossesse peut être parfois autorisée chez une patiente ayant une créatininémie $> 180 \mu\text{mol/L}$ et ayant reçu une information complète concernant les risques de sa grossesse.

Par ailleurs, les données italiennes récentes [5] permettent de nuancer le pronostic rénal péjoratif des grossesses en cas de MRC. Dans cette étude, une augmentation modérée (une médiane de $20 \mu\text{mol/L}$) de la créatininémie était notée après la grossesse chez les patientes atteintes de MRC, y compris celle présentant une MRC modérée (stade 1–2). Une créatininémie $< 120 \mu\text{mol/L}$ n'est pas la garantie d'une grossesse normale et ces patientes restent à un risque plus élevé de complications en comparaison avec des patientes ayant une fonction rénale normale. Par ailleurs, un doublement de la créatininémie n'est survenue que chez une patiente (1 %) présentant une MRC avancée (stade 3) en prégestationnel et aucune patiente n'a nécessité la mise en dialyse dans les 6 mois post-partum. Donc, en résumé, le risque zéro n'existe pas.

Une grossesse chez une patiente atteinte de MRC est également grevée d'une augmentation du risque de complications obstétricales et materno-fœtales. Les études réalisées dans les années 1970 et 1980 montraient une mortalité néonatale et maternelle liée à ces grossesses à risque considérablement augmenté en comparaison avec les grossesses chez des patientes sans MRC (7–43 %) [2, 5]. Les progrès du dépistage obstétrical, du travail pluridisciplinaire, et de la néonatalogie et de la réanimation en général rendent ces chiffres obsolètes. Néanmoins, les résultats d'une étude italienne récente [6], indiquent que la morbidité fœto-maternelle reste un problème important chez les patientes atteintes de MRC. Une prématurité était notée dans 44 % des cas (versus 5 % chez les contrôles sans MRC) et une admission en réanimation néonatale avait été nécessaire dans 26 % des cas (versus 1 %). Cette augmentation du risque de complications obstétricales était notée dès les premiers stades (1–2) de la MRC. À l'inverse, la mortalité maternelle et fœtale était nulle. Une méta-analyse récente [7] ayant repris plus de 2600 grossesses chez des patientes atteintes de MRC vont dans le même sens avec un taux de complications maternelles (essentiellement

hypertensives) de 11 % (versus 2 % dans le groupe contrôle sans MRC) et un doublement du risque de complications fœtales chez les femmes atteintes de MRC en comparaison avec les contrôles (13 % versus 6 %).

À travers les données disponibles, trois principaux facteurs prédictifs d'aggravation de la néphropathie chronique (mais également de complications obstétricales) chez les patientes atteintes de MRC débutant une grossesse ont été identifiés. Le premier, déjà discuté, est le niveau de fonction rénale (créatininémie $>180\text{--}220\text{ }\mu\text{mol/L}$). Le deuxième est une hypertension artérielle sévère mal contrôlée et le troisième est une protéinurie $>1\text{ g/24 h}$ et a fortiori un syndrome néphrotique.

L'information et le conseil des patientes atteintes de MRC et souhaitant une grossesse reposent essentiellement sur l'évaluation de ces trois facteurs de risque. La préparation de la grossesse chez ces patientes passe également par l'arrêt de tout antagoniste du système rénine angiotensine. En effet, l'exposition de l'embryon à ces médicaments lors du 1^{er} trimestre augmente de 3 à 4 fois le risque de malformations du système cardiovasculaire et du système nerveux central mais également le risque d'insuffisance rénale post-natale par dysgénésie tubulaire. Le risque de complications fœtales graves est supérieur à la perte de la néphroprotection par les antagonistes du système rénine angiotensine pendant la période même prolongée de tentative de conception. De plus, l'arrêt précoce des antagonistes du système rénine angiotensine permet d'évaluer l'augmentation éventuelle de la protéinurie et surtout de modifier et d'optimiser le traitement antihypertenseur avant le début de la grossesse.

Chez les patientes atteintes de MRC sévère (créatininémie $>250\text{ }\mu\text{mol/L}$), notamment en cas d'hypertension sévère mal contrôlée et de syndrome néphrotique, l'alternative proposée est d'envisager la grossesse après une greffe rénale parfois préemptive. La grossesse chez les patientes dialysées reste une grossesse complexe qui nécessite un schéma de dialyse intensif (séances quotidiennes).

L'information de la patiente et le suivi multidisciplinaire rapproché sont indispensables au cours d'une grossesse chez une patiente atteinte de MRC. La recherche actuelle vise à identifier des

marqueurs fiables et plus précoces que la créatininémie et la protéinurie pour la prédiction des complications néphrologiques et obstétricales au cours de ces grossesses à haut risque.

Grossesse au cours de la MRC : le point de vue de l'obstétricien

Pendant la grossesse, il existe des modifications rénales physiologiques anatomiques (dilatation des cavités pyélocalicielles et des uretères, augmentation du risque de reflux vésico-urétral), fonctionnelles (augmentation physiologique de la filtration glomérulaire, compression cave qui diminue le débit cardiaque) et hémodynamiques (baisse de la pression artérielle observée, baisse physiologique de la créatinémie). On considère comme pathologiques des valeurs de la créatinémie supérieures à $90\text{ }\mu\text{mol/L}$ durant la grossesse.

Effets de l'insuffisance rénale chronique sur la grossesse

L'interaction entre la grossesse et la glomérulopathie chronique est double. D'une part, la survenue d'une grossesse peut modifier l'évolution d'une néphropathie chronique pré-existante et, d'autre part, l'existence de cette pathologie chronique peut retentir sur l'évolution de la grossesse, avec notamment des risques de retard de croissance et de pré-éclampsie.

Influence de la néphropathie sur l'évolution materno-fœtale

Dans l'étude de Jungers et al. qui fait encore référence [3], l'existence d'une insuffisance rénale sévère (définie par une créatininémie supérieure à $200\text{ }\mu\text{mol/L}$) avant la grossesse était associée à un risque plus important de perte fœtale au cours du 1^{er} trimestre et de mort fœtale (47 % contre 27 % pour une IR modérée [$160\text{ }\mu\text{mol/L}$ - $200\text{ }\mu\text{mol/L}$]). Le taux de prématurité et le poids de naissance moyen n'étaient pas différents entre ces deux groupes.

Dans l'étude de Jones [2] et al. qui a étudié 82 grossesses survenues chez 67 femmes atteintes

de néphropathie primitive accompagnée d'une IRC modérée à sévère, le taux de prématurité était de 59 %. Un RCIU est survenu dans 30 % des cas. Le poids néonatal moyen était de 2 239 g (± 839). Six décès néonataux sont ainsi rapportés. Jungers et al. estimaient ce taux à 47 % pour les patientes atteintes d'IRC sévère et de 27 % pour celles ayant une IRC légère à modérée [3].

Consultation préconceptionnelle (figure 4.2)

Dans le cadre d'un désir de grossesse chez une femme présentant une MRC, la consultation préconceptionnelle est *primordiale*. Elle doit être pluridisciplinaire. Toute patiente atteinte de lésions

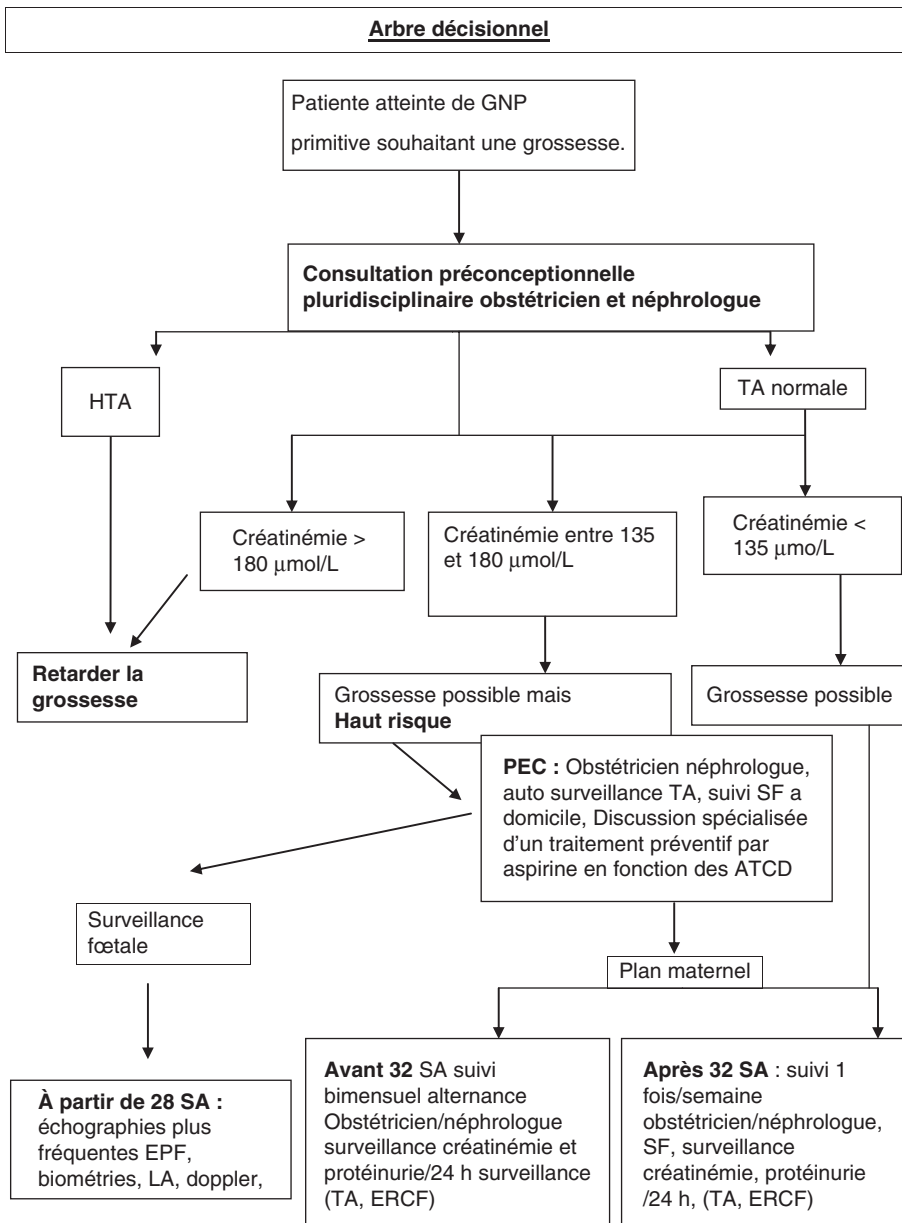


Figure 4.2. Prise en charge des patientes porteuses d'une maladie rénale chronique : arbre décisionnel.

glomérulaires devrait être informée des risques rénaux et obstétricaux avant de concevoir une grossesse et rencontrer un néphrologue puis un obstétricien. Cette consultation préconceptionnelle doit en effet permettre aussi d'informer les patientes sur les modalités de la prise en charge de la grossesse avec un courrier aux différents correspondants expliquant les spécificités du suivi écho-obstétrical. Le pronostic s'altère lorsque les patientes présentent une insuffisance rénale chronique (IRC).

La créatininémie, comme on l'a vu dans le chapitre précédent, doit être inférieure à 180 $\mu\text{mol/L}$, mais on préférera souvent un taux inférieur à 160 $\mu\text{mol/L}$, car il existe « une zone grise » entre ces deux valeurs de créatinémies où le pronostic dépendra beaucoup d'autres facteurs associés. Cependant, dans le cas d'une patiente atteinte de lésions glomérulaires, la protéinurie augmentée majore le risque obstétrical, fœtal et maternel. Le seuil de 180 $\mu\text{mol/L}$ reste donc classique et doit être porté à la connaissance de l'équipe obstétricale.

Au-dessus de ce seuil, le couple doit être clairement informé de l'augmentation des risques obstétricaux et rénaux en cas de grossesse. Il est donc nécessaire pour le praticien de proposer de retarder cette grossesse pour stabiliser et normaliser au mieux la fonction rénale si cela est possible. Toutefois, lorsqu'une patiente ne tient pas compte de l'avis spécialisé, malgré l'information claire du médecin, toutes les mesures destinées à optimiser le déroulement de la grossesse doivent être mises en place.

Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle diastolique doit être inférieure à 90 mmHg. Pour les patientes ayant une hypertension artérielle préexistante, il faudra l'équilibrer en mettant en place un traitement compatible avec la grossesse en arrêtant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais en informant également sur le risque lié à l'arrêt de ce traitement.

Un traitement prophylactique par de l'acide folique à la posologie minimale de 400 μg par jour doit être prescrit jusqu'à 12 SA comme pour les grossesses à bas risque et une supplémentation en vitamine D et en iode sera le plus souvent pertinente.

En pratique clinique, une grossesse est possible avec un risque maternel et fœtal acceptable

en cas de glomérulonéphrite primitive avec une insuffisance rénale modérée (créatininémie inférieure à 180 $\mu\text{mol/L}$) et une pression artérielle normalisée. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale plus marquée (créatininémie supérieure à 180 $\mu\text{mol/L}$), une grossesse est le plus souvent déconseillée du fait du risque de dégradation rapide et irréversible de la fonction rénale et d'un risque élevé de morbidité et de mortalité périnatale.

Suivi de la grossesse

Le suivi de la grossesse des patientes atteintes de lésions glomérulaires sera intensifié [8]. Il est préférable que ces patientes consultent leur médecin ou le néphrologue toutes les deux semaines à partir de 28–32 SA, afin de doser la protéinurie sur 24 heures, mesurer la pression artérielle et obtenir un dosage de la créatinémie. La surveillance de la croissance fœtale est le plus souvent similaire à celle des grossesses normales. Néanmoins, la fréquence des échographies va dépendre des facteurs de risque associés, de la protéinurie, de la pression artérielle maternelle et de la croissance fœtale associée aux dopplers utérins. Si la patiente présente une insuffisance rénale avant la grossesse le suivi échographique sera plus fréquent. La première échographie de dépistage, réalisée vers 12 SA, sera particulièrement importante pour le dépistage des anomalies chromosomiques en cas d'insuffisance rénale. En effet, celle-ci est susceptible d'élever les concentrations plasmatiques maternelles d'hCG, rendant ainsi le dépistage par marqueurs sériques difficilement interprétable [9].

En moyenne les patientes seront suivies toutes les 2 semaines jusqu'à 30–32 SA, puis une fois par semaine, en alternance entre l'obstétricien et le néphrologue. Un dosage de la protéinurie des 24 heures, de la créatininémie et la mesure de la tension artérielle doivent être réalisés.

La surveillance fœtale sera intensifiée à partir de 26–28 SA, en particulier si l'on retrouve des notchs utérins à l'échographie du deuxième trimestre. La surveillance sera principalement clinique, échographique, avec estimation du

poids fœtal, évaluation de la quantité de liquide amniotique, mesure du doppler ombilical. Ce suivi échographique doit être effectué toutes les 2 à 4 semaines en fonction de la présence ou non d'une hypertension artérielle gravidique, de la détérioration de la fonction rénale, de l'apparition d'un retard de croissance intra-utérin, et des antécédents obstétricaux notables de la patiente. En fonction de tous ces critères, l'obstétricien pourra instaurer la mise en place d'une surveillance du rythme cardiaque fœtal 1 à 2 fois par semaine et un contrôle clinique et de la PA grâce à une sage-femme libérale ou selon l'organisation des réseaux locaux.

La survenue d'une complication comme l'altération de la fonction rénale maternelle, une pré-éclampsie avec signes de gravité ou un retard de croissance intra-utérin avec risque d'hypoxémie fœtale peuvent conduire à une extraction prématurée.

Le lieu de naissance devra être adapté au terme et au poids estimé de l'enfant et disposer de moyens médicaux permettant une prise en charge maternelle adéquate. Étant donné le risque de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et d'altération irréversible de fonction rénale maternelle chez les patientes en IR, il est classique de chercher à obtenir la naissance vers 38–39 SA si possible et parfois avant.

L'HAS préconise qu'en dehors de la grossesse, la protéinurie peut être estimée en utilisant le rapport albuminurie/créatininurie ou le rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urine [10]. En cas de grossesse, l'utilisation du rapport protéinurie/créatininurie ne fait pas l'unanimité.

Des traitements en vue d'une prévention de la PE peuvent se discuter : 100 mg d'aspirine entre 12 et 35 SA. Cependant, la prescription d'aspirine chez les patientes atteintes de glomérulonéphropathies ne doit pas être systématique, car la néphropathie seule n'est pas une indication de prescription d'aspirine. La méta-analyse de Cote et al. [11] ne prouve pas l'efficacité de l'aspirine chez ces patientes. Il faudra, en revanche, propo-

ser cette prescription d'aspirine si la patiente présente un antécédent de PE ou de RCIU vasculaire.

Les nouveaux facteurs pro- et antiangiogéniques (Ratio Flt1/PLGF...) ont une place d'avenir à court terme dans le suivi de ces patientes à haut risque vasculaire [12].

Références

- [1] Stengel B. Chronic renal failure : An epidemic? *Presse Med* 2011 ; 40 : 1020–7.
- [2] Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 226–32.
- [3] Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 871–85.
- [4] Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995 ; 346 : 1122–4.
- [5] Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *ClinNephrol* 1997 ; 47 : 281–8.
- [6] Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, et al. Pregnancy and chronic kidney disease : a challenge in all CKD stages. *Clin J Am SocNephrol* 2010 ; 5 : 844–55.
- [7] Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease : a systematic review. *Clin J Am SocNephrol* 2011 ; 6 : 2587, 259.
- [8] Ramin SM, Vidaeff AC, Edward R. Chronic Renal Disease in Pregnancy. *ObstetGynecol* 2006 ; 108 : 1531–9.
- [9] Benachi A, Dreux S, Kaddioui-Maalej S, Czerkiewicz I, Fakhouri F, Thervet E, et al. Down syndrome maternal serum screening in patients with renal disease. *Am J ObstetGynecol* 2010 ; 203 : 60, e1–4.
- [10] Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte (rapport du 12/2011). Disponible sur : <http://medecin.lxbio.fr/files/2012/05/rapport-ACREAT-N55.pdf>
- [11] Cote AM, Brown MA, Lam E et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women : systematic review. *BMJ* 2008 ; 336 : 1003–6.
- [12] Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 177–81.

4.3. Greffe rénale et grossesse

L. Manamani-Bererhi, A. Benachi

Points clés

- La fertilité des patientes présentant une insuffisance rénale est restaurée par la greffe rénale.
- Le pronostic de la grossesse est déterminé par la fonction rénale de début de grossesse, l'existence ou non d'une protéinurie et d'une HTA.
- Le Cellcept® doit être remplacé par un autre immunosuppresseur compatible avec la grossesse en préconceptionnel.

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale chez la femme jeune. Elle lui offre la possibilité de mener avec succès une ou plusieurs grossesses. En effet, après la greffe, la fertilité est restaurée entre 1 mois et 1 an, d'où la nécessité d'initier une contraception efficace précoce, d'informer la patiente et de planifier la grossesse afin d'éviter les complications rénales et obstétricales. La grossesse chez la femme transplantée rénale est considérée comme une grossesse à risque et sa prise en charge nécessite un suivi coordonné par les équipes de transplantation rénale et d'obstétrique.

Épidémiologie

La première grossesse après transplantation rénale a été rapportée en 1963. Ces grossesses sont actuellement assez fréquentes et posent en général peu de problème si elles sont planifiées et surveillées par des équipes habituées à ces prises en charge. Des informations riches et convergentes sont fournies par trois registres anglais (UKNR), européen (EDTA) et surtout américain (NTPR créée par Armenti en 1991) [1], permettant d'évaluer l'impact réciproque d'une grossesse sur le greffon rénal et d'édicter des recommandations pour initier une grossesse et limiter les risques encourus par la mère, le fœtus et le greffon [1]. On dénombre actuellement 14000 grossesses après transplantation rénale, soit une grossesse pour 50 femmes transplantées en âge de procréer [1]. Des grossesses

ont été également décrites en transplantation combinée rein pancréas (56 grossesses chez 38 greffées) et hépatique (187 grossesses chez 111 greffées) [1].

On estime le taux d'échec de grossesse au cours des trois premiers mois entre 25 à 35 %, soit par interruption spontanée, soit thérapeutique (si la grossesse survient très précocement après la greffe); 90 % des grossesses qui atteignent le 3^e mois auront une issue favorable. La stérilité est estimée entre 8 et 10 % [2]. La fréquence des grossesses extra-utérines est identique à la population générale.

Recommandations et planification de la grossesse

Les recommandations édictées par les registres européen et anglais sont consensuelles et permettent d'établir quelques règles pour planifier une grossesse et minimiser les risques.

Ainsi, un délai de 2 ans après la transplantation rénale a été longtemps recommandé mais tend actuellement à être écourté à 1 an [3]. La fonction rénale doit être optimale (créatininémie < à 133 µmol/L). Une étude a montré qu'une stabilité de la fonction rénale pendant 2 ans est associée à une survie du greffon à 5 ans dans 80 % des cas [4]. La protéinurie doit être absente ou inférieure à 0,5 g/24 h. Un bon contrôle tensionnel sous traitement adapté à la grossesse est nécessaire pour minimiser les risques de pré-éclampsie. L'absence de rejet aigu récent, l'absence de dilatation des cavités pyélo-calicielles et l'adaptation des immunosuppresseurs, en particulier l'éviction des traitements tératogènes, sont indispensables avant d'envisager une grossesse. Idéalement, un traitement par acide folique 0,4 mg par jour doit être prescrit un mois avant le début de la grossesse pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Pour certains, la prescription d'aspirine à faible dose 100 mg/j, dès le début de la grossesse, améliorerait le pronostic des grossesses en cas de maladie rénale préexistante. Le respect de ces règles permet une évolution le plus souvent favorable de la grossesse.

Influence de la grossesse sur la transplantation rénale

L'augmentation physiologique du débit de filtration glomérulaire au 1^{er} trimestre est d'autant plus marquée, chez la femme enceinte transplantée rénale, que la fonction rénale initiale est bonne. La filtration glomérulaire diminue ensuite au 3^e trimestre pour revenir au taux initial bien que le greffon soit unique. Il faut préciser que la fonction rénale chez les patientes enceintes ne peut être évaluée que par la créatininémie. La formule de Cockcroft et le MDRD ne sont pas fiables.

Incidence des rejets aigus

Au cours de la grossesse, le risque de rejet aigu n'est pas accru si les doses d'immunosuppresseurs sont modulées en fonction de leur concentration plasmatique. L'incidence du rejet est estimée entre 3 à 9 % selon les équipes (4 % sous Sandimmun®, 2 % sous Néoral®, 5 % sous Prograf®). Le changement du volume de distribution pendant la grossesse peut entraîner une majoration des doses de 44 % de Néoral® et de 22 % de Prograf® [3].

Dégradation de la fonction rénale

Elle est dépendante de la fonction rénale initiale. Il existe une détérioration irréversible de la fonction rénale chez environ 10 à 15 % des patientes après la grossesse [5]. Il est difficile d'incriminer la grossesse et de la rendre seule responsable de cette aggravation car des études contrôlées sont peu nombreuses et d'autres facteurs peuvent expliquer cette détérioration, telle que l'évolution naturelle de la néphropathie chronique du transplant. L'issue de la grossesse et l'évolution de la fonction rénale sont corrélées à la créatinine des 3 mois qui précèdent la grossesse [1]. Une étude anglaise a montré que toutes les patientes qui avaient une fonction rénale altérée > à 200 µmol/L avant la grossesse ont été remises en hémodialyse dans les 2 ans qui ont suivi la grossesse [6]. Une étude japonaise portant sur 194 patientes retrouve une détérioration de la fonction rénale dans 20 % des cas et une patiente sur 10 a repris la dialyse après la grossesse [5]. Le rôle délétère de la grossesse à long terme semble être déterminé par la fonction initiale du greffon. Une étude israélienne a com-

paré 39 femmes avec 55 grossesses à 117 femmes de même âge n'ayant pas présenté de grossesse. Lorsque la créatinine était inférieure à 150 µmol/L, la survie du greffon était comparable dans les deux groupes à 2 ans, 5 ans et 10 ans [8]. Au vu des données de la littérature, l'impact de la grossesse sur le greffon à long terme ne semble pas clair, il est délétère pour certains [5] et ne l'est pas pour d'autres [7]. Il convient de bien évaluer la fonction rénale avant de répondre favorablement à une demande de grossesse, éventuellement par la réalisation d'une biopsie rénale. Une grossesse peut constituer un phénomène immunisant pour une transplantation ultérieure avec un risque de rejet humoral.

Hypertension artérielle et pré-éclampsie

La plupart des patientes greffées présentent une hypertension artérielle avant la grossesse. Le contrôle tensionnel par un traitement adéquat est primordial pour le bon déroulement de la grossesse. En cas d'hypertension artérielle, le risque de pré-éclampsie est 4 à 5 fois plus important, elle majore l'incidence des complications périnatales. Les signes de gravité doivent être recherchés systématiquement et de façon répétée. L'hypertension gravidique et la pré-éclampsie concernent respectivement 47 à 72 % et 8 à 30 % des grossesses selon les séries publiées [9, 10]. Le diagnostic n'est pas toujours facile en fin de grossesse entre une majoration de l'hypertension et une pré-éclampsie sur ajoutée.

Complications infectieuses

Le risque d'infections urinaires est estimé à 40 % [10]. La survenue d'une pyélonéphrite sur le greffon est une complication fréquente favorisée par l'hydronéphrose physiologique et les traitements immunosuppresseurs. Il est important de traiter toute bactériurie asymptomatique car les pyélonéphrites récidivantes exposent au risque de détérioration de la fonction rénale et d'accouchement prématuré.

Une infection par le cytomégalo virus (CMV) en cours de grossesse peut entraîner des complications graves chez le fœtus dans 10 % des cas. Le délai de 2 ans recommandé entre la greffe et une grossesse permet d'éviter la période de risque de contamination par le CMV. Les risques de conta-

mination fœtale lors de récurrence d'une infection à CMV existent mais sont plus faibles.

Protéinurie

L'apparition d'une protéinurie ou la majoration d'une protéinurie préexistante est souvent observée pendant le 3^e trimestre, elle n'a pas de signification péjorative si elle ne s'accompagne pas d'hypertension artérielle. Cependant, en cas de majoration importante de la protéinurie, même isolée, si un terme $\geq$ à 36 semaines d'aménorrhée (SA) (c'est-à-dire avec un risque de complications néonatales liées à la prématurité faible) est atteint, on aura tendance à extraire l'enfant afin de protéger le greffon.

La mesure de la protéinurie des 24 h est actuellement très rarement demandée en dehors de la grossesse. La littérature récente rapporte des résultats contradictoires sur la possible utilisation de la mesure de la protéinurie/créatininurie dans l'évaluation de la protéinurie chez la femme enceinte. Si une mesure précise est nécessaire, il est préférable d'utiliser la mesure de la protéinurie des 24 h.

Influence de la transplantation rénale sur la grossesse

La fréquence des fausses couches spontanées et des grossesses extra-utérines n'est globalement pas différente de celle de la population générale. Les femmes présentant une insuffisance rénale sévère sont cependant plus à risque de présenter une fausse couche. Une interruption médicale de grossesse pour pathologie maternelle peut être proposée si la grossesse survient précocement après la greffe en particulier dans l'année qui suit. Une fonction rénale altérée (créatininémie >200 $\mu\text{mol/L}$) s'accompagne d'un risque accru de complications maternelles et fœtales et peut justifier d'une interruption médicale de grossesse. Ces situations sont discutées au cas par cas entre la patiente, l'équipe de néphrologie et les obstétriciens.

Prématurité

L'incidence des accouchements prématurés (<37 SA) est de 60 % [12]. L'expérience nord-américaine est similaire avec 52 à 56 %. L'âge gestationnel moyen est de 34 semaines. La prématurité est le plus

souvent induite et expliquée par la détérioration de la fonction rénale ou de la tension artérielle maternelles ou l'existence d'un retard de croissance fœtal.

Hypotrophie fœtale

L'incidence du faible poids de naissance ($<5^{\text{e}}$ percentile) varie de 30 à 50 % en fonction des études [11] et ce, quel que soit le traitement immunosuppresseur. L'hypotrophie fœtale est corrélée à la créatininémie de départ et à l'existence d'une HTA.

Césarienne

Les indications de césarienne ne doivent pas être différentes de celles préconisées dans la population générale, l'accouchement par voie basse doit être préféré en l'absence de contre-indications. Cependant, en raison du taux important de complications de fin de grossesse, aussi bien maternelles que fœtales, le taux de césarienne est plus important que dans la population générale. Le taux de césarienne varie de 40 à 60 % selon les études [12]. L'obstétricien doit avoir pris connaissance du compte rendu opératoire de la greffe rénale avant une césarienne afin de connaître la localisation du greffon et celle de l'uretère (celui-ci croise parfois en avant de l'utérus).

Le devenir des enfants nés de patientes greffées est difficile à évaluer car peu d'études ont été réalisées.

Interactions des traitements avec la grossesse

L'adaptation, avant la grossesse, des traitements immunosuppresseurs et antihypertenseurs est nécessaire pour limiter leurs effets toxiques et tératogènes.

Antihypertenseurs [2]

La transplantation rénale ne modifie pas les précautions habituelles à prendre dans le maniement de ces traitements au cours de toute grossesse.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II fréquemment utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle et comme néphropro-

tecteurs sont des molécules contre-indiquées lors de la grossesse. Ils induisent une toxicité rénale fœtale et un oligo-anamnios. Au 1^{er} trimestre, une étude en 2006 retrouve une fréquence accrue de malformations cardiaques [13]. Il est conseillé d'arrêter ces traitements, au mieux, avant de débuter une grossesse sinon dès le début.

- Alpha-méthylidopa (Aldomet®) : est le plus utilisé car ne présente aucun risque pour le fœtus.
- Bêtabloquants (métoprolol, labétolol, atenolol) : passent la barrière placentaire. Leur utilisation a été rapportée associée à un retard de croissance intra-utérin, mais l'implication seule des bêtabloquants est difficile à établir. En revanche, certains passent mieux la barrière placentaire que d'autres et peuvent être responsables de bradycardie et d'hypoglycémie néonatales. Les molécules plus anciennes comme l'Avlocardyl® sont à privilégier.
- Hydralazine : utilisée en deuxième ou troisième intention.
- Les inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine) sont utilisés dès le début de la grossesse. Ils peuvent cependant modifier le métabolisme des immunosuppresseurs (anticalcineurines) dont les taux sanguins doivent être surveillés. Il faut être vigilant car les obstétriciens prescrivent facilement ces molécules comme tocolytiques.

Immunosuppresseurs

La prévalence des malformations congénitales est comparable à celle de la population générale chez les patientes greffées rénales dont les grossesses sont menées sous stéroïdes, azathioprine et inhibiteurs de la calcineurine [14]. Une mise au point de McKay en 2007 [15] a permis d'éclaircir certaines interrogations concernant l'utilisation des immunosuppresseurs.

- Corticostéroïdes (Cortancyl®) : les études concernant les corticoïdes sont rassurantes [16]. Une augmentation des fentes palatines, des retards de croissance et des pertes fœtales ont été décrits lors de l'utilisation de doses importantes au long cours.
- Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) : de nombreuses grossesses sous ciclosporine ont été rapportées dans la littérature. Ces données sont rassurantes, elles ne retrouvent pas d'effet tératogène ou malformatif [17]. Un risque accru de retard de croissance intra-utérin et un faible

poids de naissance ont été décrits, mais il est difficile d'incriminer exclusivement le médicament (rôle de nombreux facteurs). La toxicité rénale est retrouvée chez l'animal pour une exposition à des doses importantes.

- Azathioprine (Imurel®) : n'est pas tératogène chez l'homme si la dose reste inférieure à 3 mg/kg. Des effets néonataux ont été rapportés : retard de croissance intra-utérin, ictère.
- Tacrolimus (Prograf®) : il est fœtotoxique chez l'animal mais les données publiées chez la femme enceinte exposées au tacrolimus ne mettent pas en évidence d'augmentation des malformations [18]. Des effets néonataux ont parfois été rapportés : troubles transitoires de la fonction rénale et une hyperkaliémie.
- Mycophénolatémofétil (Cellcept®) : le risque tératogène est formellement établi chez l'animal. Peu de grossesses ont été menées sous Cellcept® mais de nombreuses malformations ont été retrouvées après exposition : syndrome polymalformatif (fentes labio-narinales et palatines, microtie, atrésie du conduit auditif externe) [18]. Le Cellcept® ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse, une substitution par l'Imurel® est souvent recommandée en prévision d'une grossesse.
- Rapamune (Sirolimus®, Everolimus®, Certican®) : les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction mais les données ne sont pas suffisantes concernant son utilisation chez la femme enceinte. Ces incertitudes incitent à le proscrire en cas de grossesse.
- Anticorps monoclonaux : peu de données concernant leur utilisation pendant la grossesse.

Suivi et prise en charge

La grossesse chez la patiente transplantée rénale reste une grossesse à risque. Le suivi doit être coordonné avec l'équipe d'obstétrique. Lorsque les recommandations précitées sont respectées, l'issue de la grossesse est souvent favorable.

Suivi rénal

En période préconceptionnelle

Les patientes doivent être averties et conseillées sur les possibilités d'une grossesse. La contracep-

tion doit être initiée dès le début de la greffe. Un délai de 2 ans est préférable afin de diminuer les complications rénales et obstétricales. Ce délai permet de stabiliser la fonction rénale et d'équilibrer le traitement immunosuppresseur à dose d'entretien donc moins tératogène.

Certaines recommandations sont nécessaires pour le bon déroulement d'une grossesse :

- délai d'au moins 1 an entre la transplantation et la grossesse;
- protéinurie absente ou minime;
- pression artérielle bien stabilisée sous traitement adapté;
- pas de rejet aigu récent;
- fonction rénale stable et créatinine $< 133 \mu\text{mol/L}$;
- pas de dilatation des cavités pyélo-calicielles;
- pas de contre-indication obstétricale;
- immunosuppresseurs à posologie d'entretien :
 - prednisone $\leq 15 \text{ mg/j}$;
 - azathioprine $\leq 2 \text{ mg/kg}$;
 - cyclosporine $\leq 5 \text{ mg/kg}$;
 - tacrolimus $\leq 0,2 \text{ mg/kg}$.

Pendant la grossesse

Le suivi conjoint de l'équipe de transplantation rénale et de l'équipe d'obstétrique est primordial pour la surveillance maternelle et fœtale. Le suivi mensuel permet de contrôler la pression artérielle, la fonction rénale par le dosage de la créatinine et la protéinurie, le dépistage et le traitement d'une infection urinaire, la prévention et le traitement d'une anémie (la prescription d'érythropoïétine peut être utile en cas d'anémie sévère), la surveillance des tests hépatiques et de l'uricémie (mais une hyperuricémie est difficilement interprétable sous anticalcineurines). Le dosage des immunosuppresseurs doit être régulièrement contrôlé afin d'adapter les doses.

Suivi obstétrical : la grossesse

La surveillance sera adaptée à chaque patiente en fonction de sa créatininémie de départ et de sa tension artérielle. Un suivi mensuel sera instauré avec la prescription des examens décrits ci-dessus. Un suivi plus fréquent sera souvent mis en place au troisième trimestre avec un contrôle tensionnel tous les 15 jours à partir de 32 SA. C'est en effet à ce terme que les complications sont les plus fréquentes.

La surveillance échographique comportera les trois échographies habituelles, 11–14 SA, 22–24 SA et 32–34 SA, mais il sera souvent prescrit une échographie intermédiaire vers 28 SA afin de s'assurer de la bonne croissance fœtale.

À chaque prescription supplémentaire, il est conseillé à l'obstétricien d'avertir le néphrologue en particulier en cas de prescription d'inhibiteurs calciques.

Il avait été suggéré que le dépistage de la trisomie 21 au 2^e trimestre chez les patientes porteuses d'une pathologie rénale n'était pas utilisable dans les conditions habituelles. Il a été récemment démontré que le taux de faux positifs de ce test était majoré de façon proportionnelle à la créatininémie mais également chez les patientes transplantées avec un taux de créatininémie normal. Ce test ne doit donc pas être utilisé chez les patientes transplantées rénales car générateur d'un nombre important d'amniocentèses inutiles. Depuis fin 2009, le dépistage de la trisomie 21 est possible dès le 1^{er} trimestre mais ce test n'a pas encore été évalué chez les patientes porteuses d'une pathologie rénale [19].

Conclusions

La grossesse chez une patiente transplantée rénale doit être considérée dès le début comme une grossesse à risque. Elle nécessite un suivi multidisciplinaire attentif. Le néphrologue doit expliquer les risques, aider à planifier la grossesse et modifier les prescriptions d'immunosuppresseurs et d'antihypertenseurs avant une grossesse. L'obstétricien doit optimiser la surveillance maternelle et fœtale en limitant les risques de prématurité et d'hypotrophie. Ce suivi coordonné permet d'obtenir des résultats favorables aussi bien pour la mère que pour l'enfant.

Références

- [1] Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National transplantation Pregnancy Registry : outcomes of pregnancy after transplantation. ClinTranspl (UCLA, Los Angeles) 2002; 121–30.
- [2] Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation : points to consider. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 : 703–7.
- [3] Davidson JM. Pre-pregnancy care and counselling in chronic renal patients. Eur Clin Obstet Gynecol 2006; 2 : 24–9.

- [4] Andrews PA. Renal transplantation. BMJ 2002; 324 : 530–4.
- [5] Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan, a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 : 1511–6.
- [6] Crowe AV, Rustom R, Gradden C, et al. Pregnancy does not adversely affect renal transplant function. QJM 1999; 92 : 631–5.
- [7] Sturgis SN, Davidson JM. Effect of pregnancy on the long term function of renal allografts: an update. Am J Kid Dis 1995; 26 : 54–6.
- [8] Rahamimov R, Haroush AB, Wittenberg C, et al. Pregnancy in renal transplant recipients : long term effect on patient and graft survival. A single center experience. Transplantation 2006; 81 : 660–4.
- [9] Thompson BC, Kingdon EJ, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipient. QJM 2003; 96 : 837–44.
- [10] Oliveira LG. Pregnancy after renal transplantation – a five year single center experience. Clin Transplant 2007; 21 : 301–4.
- [11] Colon M, Hibbard J. Obstetric considerations in management of pregnancy in kidney transplant recipients. Adv Chir Kidney Dis 2007; 14 : 168–77.
- [12] Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. J Obstet Gynaecol Res 2003; 29 : 227–33.
- [13] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. NEJM 2006; 354 : 2443–51.
- [14] Bar J, Stahl B, Wittenberg C, Pardo J, Merlob P. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single center experience. Am J Med Genet 2003; 116A : 31–6.
- [15] McKay D, Josephson M. Pregnancy after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3 : S117–25.
- [16] Bar J, Wittenberg C, Gelerenter I, Boner G, Hod M, et al. Prednisone dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 : 760–3.
- [17] Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. Transplant Proceed 2004; 2S : 208S–10S.
- [18] Garcia-Donaire JA. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single center experience. Transplant Proceed 2005; 37 : 3754–5.
- [19] Benachi A, Dreux S, Kaddioui-Maalej S, Czerkiewicz I, Fakhouri F, Thervet E, Muller F. Second trimester maternal serum screening for Down syndrome in patients with renal disease. Am J Obstet Gynecol In press, 2010 203 : 60, e1–4

4.4. Pathologies urologiques et grossesses – Conduite pratique

S. Conquy, L. Mandelbrot

Points clés

- Les infections urinaires sont souvent peu symptomatiques pendant la grossesse mais se compliquent dans 30 % des cas; un dépistage est indispensable.
- La nitrofurantoïne, le céfixime ou la fosfomycine sont les traitements probabilistes de choix.
- Les infections urinaires fébriles nécessitent une hospitalisation en milieu obstétrical et un traitement initial par voie parentérale.
- La colique néphrétique hyperalgique, fébrile ou anurique, nécessite un drainage urgent de la voie excrétrice.

Les modifications hormonales, l'augmentation du volume de l'utérus, la pression de la présentation fœtale, tout concourt à la stase urinaire et à l'augmentation de fréquence des pathologies urologiques comme les infections urinaires, la pathologie lithiasique et les troubles mictionnels [1]. Nous évoquerons aussi les situations plus rares : pathologie tumorale et malformations maternelles de l'appareil urinaire.

Infections urinaires

Introduction

La fréquence des infections urinaires est comparable pendant et en dehors de la grossesse (4 à 7 %)

[2]. En effet, l'absence de spécificité de la pollakiurie et l'habituelle absence de brûlures mictionnelles peuvent retarder le diagnostic exposant à un risque élevé de pyélonéphrite aiguë. On évalue à environ 30 % le risque de développer une pyélonéphrite aiguë en cas d'absence de traitement d'une bactériurie [3]. La distinction classique entre infections basses et hautes a été abandonnée et remplacée par une distinction entre infections urinaires compliquées et non compliquées. Toutes les infections exposent à des risques de restriction de croissance fœtale et d'accouchement prématuré.

Infections urinaires non fébriles

Le dépistage et le traitement des infections urinaires réduisent significativement les risques de pyélonéphrite et d'accouchement prématuré.

Il faut distinguer les bactériuries asymptomatiques des infections urinaires non fébriles. Elle est définie par deux cultures positives avec la même bactérie chez une patiente asymptomatique, avec un seuil de bactérie à 10⁵ UFC/mL, la leucocyturie n'intervenant pas dans la définition.

Chez les patientes sans antécédent de cystites récidivantes et sans malformation de l'appareil urinaire, le dépistage initial des bactériuries asymptomatiques et des infections urinaires non fébriles devra être réalisé vers 16 SA, puis réalisé de façon mensuelle. Il peut se réaliser par une bandelette urinaire (recherche de leucocytes et de nitrites). En cas d'antécédents d'infection urinaire, un contrôle mensuel par examen cytotabériologique des urines (ECBU) est souhaitable.

Lorsque la bandelette urinaire est positive, il faut réaliser un ECBU. Selon les recommandations de l'Afssaps de 2008, le seuil de leucocyturie lors d'un ECBU est de 10⁴/mL, et le seuil de bactériurie est différent selon la forme clinique et l'espèce bactérienne : 10³ UFC/mL pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries, 10⁵ UFC/mL pour les cystites à autres bactéries (entérocoques...).

Le traitement est d'abord probabiliste, puis adapté à l'antibiogramme qui doit être systématique. Le traitement court (5 jours) est recommandé [4]. Les options de première intention sont : cefixime 200 mg, 1 gélule, 2 fois par jour pendant 5 jours ou nitrofurantoïne, 50 mg 2 gélules, 3 fois par jour pendant 7 jours.

L'efficacité du traitement doit être contrôlée par un ECBU de contrôle 48 heures après fin du traitement puis mensuel.

En cas d'infections urinaires récidivantes pendant la grossesse ou avant celle-ci, on peut proposer, en cas d'échec des conseils hygiénodietétiques (apports hydriques >1500 mL/j, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal), une antibioprophylaxie par fosfomycine (1 dose tous les 10 jours) ou céphalosporine de première génération (céfalexine 125 mg/j). L'efficacité de la cranberry est controversée.

Infections urinaires fébriles

Elles surviennent le plus souvent au 3^e trimestre et sont liées à la stase urinaire. Ces infections urinaires doivent être prises en charge en milieu obstétrical en raison de l'indispensable surveillance fœtale [5].

La prise en charge doit débuter par : 1) une antibiothérapie probabiliste débutée sans attendre le résultat de l'antibiogramme et 2) la recherche d'un obstacle sur la voie excrétrice par une échographie rénale.

Parallèlement, sont réalisés les examens biologiques usuels : ECBU avec antibiogramme, numération globulaire, formule sanguine, créatininémie, hémocultures ; la CRP est généralement dosée, mais n'a pas vraiment d'intérêt pour le diagnostic ni pour la surveillance.

Au traitement, il faut adjoindre la surveillance fœtale adaptée en fonction du terme.

L'antibiothérapie de première intention est le cefotaxime, 1 g en perfusion de 30 minutes toutes les 8 heures, ou la ceftriaxone. On rajoutera un aminoside (gentamicine une perfusion par jour) pendant 1 à 3 jours si signes de sévérité (diabète, insuffisance rénale, immunodépression, malformations urogénitales, choc, hémoculture positive, etc.). Dans les cas complexes, il faut demander à discuter de façon pluridisciplinaire avec un bactériologiste.

Après 48 heures d'apyrexie, le relais per os est pris, sauf résistance à l'antibiogramme, par amoxicilline (sauf si accouchement imminent) ou Oroken® (Bactrim® faible 1 cp/j si allergie aux pénicillines). L'antibiothérapie doit être poursuivie 14 jours.

Le contrôle des ECBU est à faire 48 heures après le début du traitement puis 48 heures après l'arrêt du traitement. Les récurrences sont estimées à 6 % imposant une surveillance régulière de ces patientes après la première pyélonéphrite avec un ECBU tous les 15 jours.

Lorsque l'échographie met en évidence une dilatation sur obstacle, il faut réaliser en urgence un drainage des urines par mise en place d'une endoprothèse urétérale voire d'une néphrostomie. Lorsqu'il existe un problème de diagnostic échographique d'un obstacle, un uroscanner peut être réalisé. La sonde urétérale peut être conservée jusqu'au décours de l'accouchement puis enlevée en consultation.

Lithiase urinaire ou obstruction de la voie urinaire supérieure

Introduction

L'incidence des calculs n'est pas différente pendant et en dehors de la grossesse (0,3 %). Il existe des coliques néphrétiques sans calculs dans près de 20 % des cas. La symptomatologie liée à la mise en tension de la voie excrétrice peut être liée à une compression extrinsèque par l'utérus gravide. La prise en charge doit avoir lieu en milieu obstétrical pour permettre une surveillance materno-fœtale optimale.

La lithiase urinaire peut également se manifester par d'autres symptômes comme une hématurie éventuellement microscopique (découverte sur la bandelette urinaire ou l'ECBU) ou une pyélonéphrite aiguë (cf. supra).

Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant tout syndrome douloureux abdominal ou lombaire aspécifique éventuellement associé à des nausées ou des vomissements.

L'examen de choix en première intention est l'échographie mais il est difficile de faire la part entre l'urétérohydronéphrose physiologique de la grossesse et un réel obstacle. Cette dilatation physiologique est particulière puisqu'elle s'arrête

au promontoire, ce qui permet de la différencier d'une dilatation liée à un obstacle d'une autre origine, comme un calcul.

On peut s'aider pour cela du doppler ou de la sonde endovaginale pour repérer un obstacle urétéral. Si ces examens ne sont pas suffisants et que l'état de la patiente le justifie, on complète le bilan par un scanner « low dose » ou une (uro) IRM [6].

Prise en charge

Colique néphrétique simple

Les deux tiers des patientes élimineront spontanément le calcul et les mesures conservatives sont donc utilisées en priorité : restriction hydrique relative, bain chaud, paracétamol voire dérivés morphiniques ponctuels. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués [2, 7].

Colique néphrétique compliquée

Il s'agit des patientes hyperalgiques, fébriles ou anuriques lorsqu'il existe un rein unique et/ou une insuffisance rénale aiguë. Dans cette situation, il faut avant tout drainer les urines par la mise en place d'une endoprothèse urétérale ou par une néphrostomie si la montée de sonde est impossible. L'hypercalciurie et l'hyperuricosurie de la grossesse exposent au risque d'incrustation des sondes urétérales et peuvent dans certains cas obliger à les changer au bout de 6 à 8 semaines. Dans le cas contraire, elles sont retirées en consultation après l'accouchement avec fréquemment expulsion du calcul dans les jours qui suivent.

Dans les rares cas où le calcul doit être traité pendant la grossesse, l'urétéroscopie semble avoir le meilleur rapport bénéfice/risque, tandis que la lithotritie extracorporelle est à éviter [8].

Troubles mictionnels

Introduction

Il peut s'agir de troubles par excès (pollakiurie, incontinence urinaire) ou par défaut (rétention urinaire). Ils sont fréquents pendant et au décours de la grossesse et physiologiques pour certains d'entre eux comme la pollakiurie.

Pollakiurie et incontinence

L'incontinence urinaire voit sa fréquence augmenter au fil des mois pour atteindre plus de 40 % en fin de grossesse. Il s'agit le plus souvent d'une hyperactivité vésicale, parfois d'une incontinence mixte.

La plupart du temps, elle régresse après l'accouchement, mais elle est à considérer comme un facteur de risque d'incontinence urinaire du post-partum. Elle ne constitue pas une indication de césarienne. L'intérêt de la rééducation périnéale pendant la grossesse (sans électrostimulation) reste discuté [9].

Chez une femme présentant une incontinence urinaire d'effort (IUE), il est conseillé d'attendre qu'elle ait réalisé ses désirs de grossesse avant de réaliser une cure chirurgicale. Chez une femme traitée chirurgicalement pour IUE, une dysurie est observée dans environ 5 % des cas et une césarienne est souvent pratiquée afin d'éviter une potentielle récurrence.

Rétention urinaire

Pendant la grossesse

La rétention aiguë d'urines en cours de grossesse est rare (1 cas pour 5000 patientes). Elle peut survenir au 1^{er} trimestre s'il existe une rétroversion utérine, typiquement vers 12 SA. Les récurrences sont fréquentes jusqu'à disparaître spontanément vers 16 SA. Il convient alors d'apprendre aux patientes à réaliser des autosondages (propres mais non stériles) et de les rassurer. Certains ont proposé la mise en place d'un pessaire pour maintenir l'utérus antéversé [10].

Dans le post-partum

La rétention vésicale du post-partum complique environ 0,5 à 0,9 % des accouchements par voie basse. La définition est une absence de miction spontanée 6 heures après l'accouchement, associée à un globe vésical >400 mL. La survenue d'une neuropathie périnéale d'étirement lors de la parturition peut occasionner la constitution d'une rétention urinaire. La césarienne est un autre facteur de risque, surtout en cas d'administration de morphiniques.

La douleur peut être tardive, avec un retard diagnostique pouvant mener au claquage du détrui-

sor. Les facteurs de risque sont la péridurale, l'expulsion longue, l'extraction instrumentale et les déchirures périnéales complètes. Le traitement repose sur le sondage évacuateur intermittent et la guérison survient généralement dans les 72 heures.

En l'absence de miction à H6 de l'accouchement, si les mesures d'aide (antalgiques, bain chaud, mains sous l'eau, écouter l'eau) échouent, il faut sonder. Les sondages intermittents sont répétés si besoin toutes les 4 à 5 heures jusqu'à ce que résidu post-mictionnel soit ≤ 150 mL. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utiles en cas d'œdème, ainsi que les alphabloquants (attention si allaitement).

Une rétention persistante est la principale complication à court terme. La prise en charge passe par l'apprentissage des autosondages.

Pathologies urologiques plus rares

Pathologies tumorales

Tumeurs du rein

Les kystes, tumeurs bénignes fréquentes, ne nécessitent aucune prise en charge.

L'angiomyolipome (AML) est également une tumeur bénigne mais elle comporte un risque hémorragique pendant la grossesse. Lorsque le diagnostic est fait avant et que l'AML fait plus de 4 cm, il est préférable d'opérer avant la grossesse. Diagnostiqué pendant la grossesse, il sera confirmé par une IRM et peut justifier l'ablation chirurgicale ou l'embolisation en cas de saignement.

Le cancer du rein est rarement découvert pendant la grossesse soit fortuitement sur une échographie, soit à l'occasion d'une hématurie. La néphrectomie ou la tumorectomie peuvent être réalisées pendant la grossesse et des cas de césariennes effectués dans le même temps opératoire ont été rapportés [11].

Tumeurs urothéliales

Révélees soit par une hématurie, soit sur l'échographie, les tumeurs urothéliales vésicales peuvent

être réséquées pendant la grossesse. Lorsque l'examen anatomopathologique montre une tumeur infiltrante, la cystectomie doit être réalisée et la poursuite de la grossesse compromise [12].

Malformations congénitales maternelles

Reflux vésico-urétéral et syndrome de jonction

Le risque de pyélonéphrite et de dilatation de la voie excrétrice est majoré chez les patientes ayant été opérées de telles malformations justifiant une surveillance encore plus rapprochée des infections et de la fonction rénale par ECBU et dosage de la créatinémie mensuels.

Extrophie vésicale et épispadias

Les jeunes femmes ayant été opérées de telles malformations ont une fertilité normale. Elles sont toutefois plus exposées aux complications infectieuses et imposent une prise en charge multidisciplinaire compte tenu des nombreuses interventions reconstructrices dont elles ont été l'objet [13].

Références

- [1] van Brummen HJ, Bruinse HW, van der Bom JG, Heintz AP, van der Vaart CH. How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? *NeurourolUrodyn* 2006; 25 : 135–9.
- [2] Thomas AA, Thomas AZ, Campbell SC, Palmer JS. Urologic emergencies in pregnancy. *Urology* 2010; 76 : 453–60.
- [3] Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *UrolClin North Am* 2007; 34 : 35–42.
- [4] Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane DatabaseSystRev* 2011; 12 : CD000491.
- [5] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique-diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect Med Mal Infect* 2008; 38(Suppl 3) : S203–52.
- [6] White WM, Johnson EB, Zite NB, Beddies J, Krambeck AE, Hyams E, et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy : a multicenter, longitudinal study. *J Urol* 2013; 189 : 931–4.
- [7] Saussine C, Lechevallier E, Traxer O. Urolithiasis and pregnancy. *Prog Urol* 2008; 18 : 1000–4.
- [8] Lifshitz DA, Lingeman JE. Ureterscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy. *J Endourol* 2002; 16 : 19–22.
- [9] Pelaez M, Gonzalez-Cerron S, Montejo R, Barakat R. Pelvic floor muscle training included in a pregnancy exercise program is effective in primary prevention of urinary incontinence : A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2013; 33 : 67–71.
- [10] Fitzgerald MP, Graziano S. Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34 : 7–12.
- [11] Lee D, Abraham N. Laparoscopic radical nephrectomy during pregnancy : case report and review of the literature. *J Endourol* 2008; 22 : 517–8.
- [12] Spahn M, Bader P, Westermann D, Echtle D, Frohneberg D. Bladder carcinoma during pregnancy. *Urol Int* 2005; 74 : 153–9.
- [13] Greenwell TJ, Venn SN, Creighton S, Leaver RB, Woodhouse CR. Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities. *BJU Int* 2003; 92 : 773–7.

PLAN DU CHAPITRE

Problématique des risques d'une grossesse spontanée au cours d'une cirrhose

Prise en charge d'une grossesse spontanée chez une femme atteinte de cirrhose symptomatique

Hépatite auto-immune

Modes de présentation et anomalies biochimiques et immunologiques

Diagnostic histologique

Traitement et évolution

Hépatites auto-immunes et grossesse

Hépatites auto-immunes et avis préconceptionnel

Cirrhose biliaire primitive

Étiologie, auto-immunité

Anatomie pathologique, évolution lésionnelle

Symptômes clinico-biologiques

Diagnostic, endoscopie œso-gastro-duodénale

Traitement

CBP et grossesse : généralités

CBP connue et traitée par l'AUDC avant la grossesse et recommandations préconceptionnelles

CBP se révélant pendant une grossesse

Post-partum

Cholangite sclérosante primitive

Diagnostic

Évolution, complications et possibilités thérapeutiques

Cholangite sclérosante et grossesse

Présentation de la pathologie

Épidémiologie en France

Dépistage

En préconceptionnel

Quand dépister l'AgHBs au cours de la grossesse ?

Quel test de dépistage de l'hépatite B doit-on réaliser chez une femme enceinte ?

Faut-il dépister l'hépatite C chez une femme enceinte ?

Avis préconceptionnel en cas d'hépatite B ou C

Grossesse chez la femme porteuse du virus de l'hépatite B

Risques et conséquences de la maladie

Influence de la grossesse sur l'hépatite B et influence de l'hépatite B sur la grossesse

Transmission mère-enfant du VHB

Transmission du VHD

Suivi de la grossesse

Quel suivi après la découverte d'un Ag HBs positif ?

Conduite pratique chez une femme traitée débutant une grossesse

Indications de l'instauration d'un traitement antiviral chez une femme enceinte

Amniocentèse

Accouchement

Conduite à tenir lorsque le résultat d'AgHBs n'est pas disponible

Mode d'accouchement en cas d'infection par le VHB

Post-partum

Sérovaccination du nouveau-né

Allaitement

Organisation du suivi en post-partum

Grossesse chez la femme porteuse du virus de l'hépatite C

Risques et conséquences de la maladie

Influence de la grossesse sur l'hépatite C et influence de l'hépatite C sur la grossesse

Transmission mère-enfant du VHC

Suivi de la grossesse

Conduite pratique chez une femme traitée débutant une grossesse

Quel suivi en cas de découverte d'une sérologie VHC positive ?

Amniocentèse

Accouchement

Post-partum

Allaitement

Organisation du suivi en post-partum

Maladie de Wilson

Régime alimentaire

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse – Risques encourus

Suivi en post-partum et allaitement

Conseil génétique

Hémochromatose

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse – Risques encourus

Suivi en post-partum

Conclusion

Présentation de la pathologie

Population concernée

Maladies chroniques du foie

Tumeurs du foie

Maladies métaboliques du foie

Maladies chroniques de l'enfant

Maladies aiguës du foie

Traitement après transplantation hépatique en dehors de la grossesse

Effets de la greffe hépatique sur la fertilité

Grossesse après transplantation hépatique : données épidémiologiques

Avis préconceptionnel

Conséquences du traitement immunosuppresseur sur la grossesse

Conséquences de la grossesse sur le greffon

Bilan préconceptionnel

Suivi de grossesse

Voie d'accouchement

Suivi post-natal

5.1. Pathologie hépatique auto-immune et grossesse

J. Bernuau, D. Luton

Points clés

- La cirrhose compliquant une hépatite auto-immune, même à un stade débutant, reste une grossesse à risques accrus de complication materno-fœtales et de prématurité.
- Lorsque la cirrhose est compliquée, la grossesse est déconseillée.
- Le traitement immunosuppresseur doit être maintenu pendant la grossesse.

Les pathologies hépatiques auto-immunes comprennent traditionnellement trois maladies chroniques du foie et des voies biliaires : l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP). L'HAI et la CBP appartiennent aux 33 maladies auto-immunes pour lesquelles un risque d'embolie pulmonaire significativement accru, dans la première année suivant la première hospitalisation pour la maladie auto-immune, a été montré dans la totalité de la population suédoise sur une période de 44 ans [1].

Le problème essentiel posé par la survenue d'une grossesse chez une femme atteinte d'une maladie hépatique auto-immune est celui des risques d'aggravation de la maladie maternelle par la grossesse et les risques fœtaux associés. Ces deux risques semblent être particulièrement importants quand la maladie hépato-biliaire auto-immune est déjà compliquée de cirrhose.

Problématique des risques d'une grossesse spontanée au cours d'une cirrhose

En l'absence de traitement curatif de sa cause, l'aboutissant ultime de toute maladie hépato-biliaire chronique est le développement anatomique d'une cirrhose, pratiquement toujours définitive et qui diminue la fertilité féminine et accroît les risques d'avortement et de prématurité.

L'expression fonctionnelle hépatique de la lésion anatomique « cirrhose » peut être schématisée en

trois phases. Dans une première phase sans retentissement fonctionnel clinico-biologique (taux de prothrombine (TP) et bilirubinémie, normaux), la malade peut être totalement asymptomatique et ignorer sa maladie hépatique. Dans la 2^e phase (de durée variable selon la cause de la maladie hépato-biliaire et l'efficacité thérapeutique pour en ralentir la progression), la cirrhose reste paucisymptomatique, sans complications invalidantes ; une grossesse peut survenir, mais malgré un état fonctionnel hépatique encore satisfaisant (TP et bilirubinémie normaux ou peu altérés), il s'agira toujours d'une grossesse à risques accrus de complications materno-fœtales et de prématurité, pour laquelle une maternité de niveau 2 est clairement recommandée. Dans une 3^e phase, la cirrhose est décompensée, associée à la survenue, plus ou moins récente, de complications, intermittentes sévères (hémorragies digestives par hypertension portale (HTP), poussée d'ascite), progressivement associées à la défaillance fonctionnelle globale du foie (syndrome permanent d'insuffisance hépatique chronique). Dans ce contexte, une grossesse est déconseillée.

Prise en charge d'une grossesse spontanée chez une femme atteinte de cirrhose symptomatique

Dans de rares cas, malgré une cirrhose apparemment sévère avec des antécédents de décompensation ascitique ou hémorragique, une grossesse survient. Sa surveillance dans une maternité adaptée et la proximité d'un centre d'hépatologie sont fortement recommandées. Plus encore que chez d'autres femmes déjà atteintes de cirrhose au moment de la grossesse, huit démarches hépatologiques, préventives ou curatives, doivent être systématiquement observées pour réduire le risque de complications (tableau 5.1). Une telle prise en charge implique une collaboration très étroite entre les obstétriciens et des hépatologues rompus aux problèmes de prise en charge des malades atteints de cirrhose grave.

Tableau 5.1. Les huit démarches préventives ou curatives essentielles dans la prise en charge d'une grossesse spontanée chez une femme atteinte de cirrhose.

Action préventive ou thérapeutique	Objectifs
1. Maintien du traitement étiologique pré-partum (si compatible avec la grossesse)	Éviter l'aggravation de la cirrhose par déficit thérapeutique
2. Prévention et traitement précoce de toute infection bactérienne	Prévenir la décompensation avec insuffisance rénale de la cirrhose
3. Recherche échographique répétée d'une thrombose portale	Envisager une héparinothérapie pour prévenir la majoration de l'HTP
4. Éradication des varices œsophagiennes avant la 20 ^e SA (surtout ligature endoscopique)	Prévenir les hémorragies digestives par HTP pendant la grossesse ou le post-partum
5. Traitement d'une ascite et maintien d'une fonction rénale aussi normale que possible	Prévenir l'infection d'ascite, facteur fréquent d'insuffisance rénale
6. Recherche et traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire associée à l'HTP	Prévenir le risque de mort subite de la mère dans le post-partum [2]
7. Équilibration soigneuse d'un diabète sucré associé	Prévenir les risques fœtaux du diabète
8. En cas de cirrhose antérieurement compliquée (ascite, hémorragie digestive, ou encéphalopathie) et avec une insuffisance hépatique à la conception (TP < 50 %, bilirubinémie > 25 µmol/L), informer la patiente et son entourage du risque de détérioration de la fonction hépatique pendant la grossesse et le post-partum	Possible recours à la transplantation hépatique en urgence pendant la grossesse ou le post-partum

Hépatite auto-immune [2]

L'HAI est caractérisée par une inflammation chronique du foie attestée par une hépatite d'interface avec infiltration périportale lymphocytaire. Elle

peut survenir chez l'enfant ou l'adulte à tout âge, mais est spécialement fréquente chez les femmes entre 10 et 35 ans, et à la ménopause. Sa prévalence globale en Europe du Nord est de l'ordre de 17 pour 100 000 sujets [2]. Dans la tranche d'âge 20–40 ans, l'HAI est la plus fréquente des maladies hépatique auto-immunes. Sa présence chez deux ou plusieurs membres de la même famille suggère l'intervention de facteurs génétiques. L'HAI peut être précédée par des manifestations extrahépatiques (dysthyroïdie, syndrome sec, arthralgies, éruptions cutanées, éosinophilie) et/ou associée à d'autres maladies hépato-biliaires (syndrome de chevauchement avec une CBP ou une CSP), également d'origine auto-immune.

Modes de présentation et anomalies biochimiques et immunologiques

Souvent, l'HAI est reconnue par la découverte d'anomalies des tests hépatiques réalisés en l'absence de symptômes ou pour des symptômes non spécifiques, asthénie, anorexie, accès fébriles inexpliqués, polyalgies. Des hépatalgies ou la découverte d'une hépatomégalie peuvent amener au diagnostic. Parfois, la maladie se présente comme une hépatite aiguë ictérique ou, à l'extrême comme une hépatite fulminante, avec encéphalopathie et effondrement du TP [2]. L'hypothèse d'une HAI est alors renforcée par la coexistence d'une autre maladie de type auto-immun (thyroïdite, diabète de type 1, arthrite rhumatoïde, ou maladie coeliaque).

Les anomalies biologiques sont dominées par une augmentation de l'activité sérique des transaminases, le plus souvent entre 5 et 10 fois la normale, parfois beaucoup plus élevée ($> 50 \times N$) et une hypergammaglobulinémie polyclonale à prédominance d'immunoglobulines (Ig) G (IgG), entre 1,5 et 3 fois la normale. Dans certains cas, une forte augmentation de la bilirubine (totale et conjuguée) et de la phosphatase alcaline est observée. Chez d'autres malades, l'hyperbilirubinémie et la diminution du TP annoncent l'insuffisance hépatique aiguë. L'orientation diagnostique repose sur l'association de (a) l'absence des marqueurs d'infection chronique par les virus B et C de l'hépatite, (b) l'absence de consommation de médicaments hépatotoxiques, et (c) la présence d'autoanticorps

sériques qui permet, en outre, de classer la maladie en deux types sérologiques [2]. L'HAI de type I, la plus fréquente, est caractérisée par la présence dans plus de 95 % des cas d'autoanticorps anti-muscle lisse (de spécificité anti-actine) et/ou d'anticorps anti-nucléaires. Parfois, les seuls anticorps détectés sont des anticorps dirigés contre l'antigène soluble du foie ou contre l'antigène foie-pancréas ou anti-actine.

L'HAI de type 2, plus rare (5 à 10 % des cas), est définie par l'absence des autoanticorps précédents et la présence d'autoanticorps anti-microsomes de foie et de rein (anti-LKM1) (dirigés contre plusieurs épitopes des cytochromes hépatiques). Dans 30 % des cas, ces derniers sont associés à des anticorps anti-cytosol du foie ou anti-LC1. L'absence d'anticorps anti-mitochondries à titre élevé élimine une CBP.

Diagnostic histologique

L'HAI est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires, portales et périportales dont certaines (lésions « d'hépatite d'interface ») sont très évocatrices. Dans le lobule, une nécrose hépatocytaire associée à un infiltrat inflammatoire mononucléé lymphoplasmocytaire prédomine souvent autour des veines centro-lobulaires. Dans les cas les plus sévères, il existe une nécrose en pont, voire une nécrose multilobulaire. En périphérie des espaces portes, les cellules inflammatoires disloquent la lame bordante hépatocytaire, entourant des hépatocytes en apoptose, réalisant des images de nécrose parcellaire. Chez beaucoup de malades ayant un tableau clinique d'hépatite aiguë ou d'hépatite fulminante, des lésions hépatiques chroniques, fibrose hépatique ou cirrhose, témoignent d'une évolution lésionnelle antérieure, prolongée et parfois asymptomatique.

Traitement et évolution

L'évolution spontanée se fait par poussées et aboutit presque constamment à une cirrhose en 15 à 30 ans. Le but du traitement est donc de limiter l'activité de la maladie, la survenue de rechutes et, en définitive, le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Le traitement d'attaque d'une poussée aiguë (aminotransférases sériques

> 2–3 N) comprend l'association de prednisolone, 20–50 mg/j (selon le poids), et d'azathioprine, 50 mg/j [3]. Le traitement est le plus souvent efficace, entraînant une diminution des anomalies biologiques hépatiques dans 80 % des cas. Une surveillance étroite de cette évolution favorable permet la diminution adaptée de la posologie de la prednisolone afin (a) d'en réduire les effets secondaires, puis (b) dans un second temps, de tenter de l'interrompre après que l'activité des aminotransférases sériques soit redevenue < 2 N, de façon stable. Le but ultime est de parvenir à laisser le patient sous traitement d'entretien par l'azathioprine seule, généralement à vie. L'interruption de ce traitement peut exposer à des rechutes de sévérité imprévisible.

Quand la maladie est stabilisée, une surveillance biologique annuelle est recommandée ainsi que, en cas de cirrhose, le dépistage du carcinome hépato-cellulaire (dont le risque est nettement plus faible que dans les cirrhoses dues à une infection chronique par les virus B ou C de l'hépatite). Quand l'efficacité du traitement d'attaque n'est pas satisfaisante, d'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Dans les formes aiguës sévères, avec des troubles importants de la coagulation, il est fréquent qu'on ne parvienne pas à contrôler la maladie et à éviter la transplantation hépatique (TH) en urgence [2]. En cas de cirrhose auto-immune grave, une TH peut aussi être nécessaire. Elle offre maintenant une survie supérieure à 75 % à 10 ans [3]. Mais il existe un risque de récurrence de l'HAI sur le greffon.

Hépatites auto-immunes et grossesse

Au plan endocrinien, il a été bien établi que le traitement immunosuppresseur efficace de l'HAI rétablit une menstruation normale et améliore la fertilité [4].

La grossesse peut coïncider avec une rémission stable de l'HAI sous traitement efficace qui, idéalement, sera maintenu pendant toute la durée de la grossesse [4, 5] ou révéler la maladie pendant la phase gestationnelle ou durant le post-partum.

À côté de grossesses d'évolution simple, favorisées par l'azathioprine pendant la grossesse [6], les grossesses des femmes atteintes d'HAI peuvent entraîner des complications hépatiques sévères, en

particulier chez les femmes : (a) ayant une cirrhose avant le début de la grossesse, ou (b) n'ayant pas suivi un traitement efficace stable dans l'année précédant, ou (c) ayant interrompu l'azathioprine pendant la grossesse [5]. Des poussées évolutives de l'HAI sont survenues, en phase gestationnelle ou dans les 18 mois post-partum, dans 35 % des grossesses de la série anglaise dupliquée [5, 6], et 50 % [7] et 74 % [8] de celles d'autres séries. Ces poussées évolutives peuvent être contrôlées par la majoration du traitement immunosuppresseur, mais ont entraîné un taux de décès maternel de 1,6 % [7], 2,4 % [8] et 4,9 % [6] des grossesses et un total de 3 TH parmi les 185 malades (1,6 %) de 3 séries [6-8]. La survenue d'une pré-éclampsie/éclampsie a été rapportée dans 5,7 % de la série monocentrique anglaise [5] et 22,6 % des grossesses d'une revue de la littérature [8]. Les taux de mortalité foetale (et périnatale) ont été de 3,5 % [5], 27 % [6] et 23 % [7] et 24 % [8]. Les taux de prématurité ont été de 14,8 % [6], 10 % [7] et 16,6 % [8].

Hépatites auto-immunes et avis préconceptionnel

Des propositions d'avis préconceptionnels sont présentées dans le [tableau 5.2](#). Cet avis devrait être donné en collaboration avec l'hépatologue.

Tableau 5.2. Propositions d'avis préconceptionnel au cours des hépatites auto-immunes.

1. **Avis favorable** à un projet de grossesse si :
 - patiente compliant au traitement immunosuppresseur
 - HAI contrôlée par un traitement continu, depuis au moins un an, et régulièrement supervisé par un hépatologue
 - traitement, y compris l'azathioprine, maintenu pendant la grossesse
 - grossesse suivie dans une maternité de niveaux 2 ou 3
2. **Avis défavorable** à un projet de grossesse si :
 - patiente peu ou pas compliant au traitement immunosuppresseur
 - HAI non (ou mal) contrôlée par un traitement continu, depuis au moins un an, et surtout s'il existe une cirrhose dès avant la conception
 - forte réticence à, ou refus de, poursuivre l'azathioprine pendant la grossesse

Cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive (CBP), ou cholangite chronique destructive non suppurative, est une affection chronique caractérisée par une destruction progressive des canaux biliaires interlobulaires. Non traitée, elle aboutit, en 5 à 15 ans, d'abord à une ductopénie biliaire, puis à une cirrhose dans 10 à 20 % des cas. La dénomination de « cirrhose » est donc un excès de langage pendant de plusieurs années. Fait crucial, la période non cirrhotique de la maladie a été significativement allongée par l'administration précoce et continue d'acide ursodéoxycholique (AUDC) [9], le seul traitement efficace de la maladie (voir ci-après). La CBP atteint la femme dans 90 % des cas, entre 35 et 55 ans. Sa prévalence globale varie entre 1 pour 2000 et 1 pour 5000 [10], mais sa prévalence chez les femmes entre 20 et 40 ans (environ 20 % des femmes touchées par la maladie), est encore plus faible.

Étiologie, auto-immunité

La nature auto-immune de la CBP fait maintenant consensus, sur l'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes (sclérodermie, dysthyroïdie auto-immune, syndrome de Gougerot-Sjögren) et la présence, quasiment spécifique de la maladie, d'anticorps anti-mitochondrie, le principal critère non anatomique du diagnostic. La cible de cet autoanticorps sérique est une famille d'enzymes de décarboxylation oxydative situées sur la membrane interne de la mitochondrie [11, 12]. Les cholangiocytes sont la cible cellulaire du conflit immunologique. Une participation génétique (1 à 6 % de formes familiales) sous-tend le développement de la maladie [10].

Anatomie pathologique, évolution lésionnelle

La classification des lésions hépatiques, de Ludwig, en quatre stades, est largement acceptée [9, 10]. Les stades précoces, sans septa fibreux ni cirrhose, sont les stades I (parfois présence de granulomes) et II (prolifération ductulaire, ductopénie débutante, réaction inflammatoire périductulaire et lésions hépatocytaires périportales, avec une cholestase). Les deux stades tardifs sont le stade III (nombreux

septa fibreux, ductopénie franche, cholestase) et le stade IV (présence diffuse des nodules de régénération d'une cirrhose). Une hyperplasie nodulaire, facteur supplémentaire d'HTP, peut se développer.

Symptômes clinico-biologiques

La maladie a une vitesse d'évolution très variable. Elle reste asymptomatique pendant une durée de 2 à 17 ans, selon les études [9]. Elle l'est encore au moment du diagnostic chez environ 25 % des malades. Les premiers symptômes sont insidieux : asthénie, prurit intermittent. L'examen clinique est encore souvent normal.

Puis l'évolution sera marquée par le développement d'une asthénie marquée et des symptômes de cholestase, en particulier un prurit permanent et un ictère dont la survenue est associée à un stade histologique plus avancé. Une pigmentation de la peau, des lésions de grattage, un hippocratisme digital, une mélanodermie, des xanthomes cutanés peuvent aussi être observés. À ce stade, hépatomégalie et splénomégalie sont fréquentes. Un syndrome de Raynaud isolé ou un syndrome CREST (calcinose sous-cutanée, Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, tégangiectasies) et diverses manifestations extrahépatiques (articulaires, hématologiques et intestinales) peuvent être associés.

Les principales anomalies des tests biochimiques dans le sérum [9] sont les augmentations des phosphatases alcalines, de la gammaglutamyl-transpeptidase, des aminotransférases (habituellement $< 5 \times N$), du cholestérol (témoin de la cholestase chronique), des IgM (sans augmentation des IgA et des IgG), et, quand ils sont mesurés, des acides biliaires. Une hyperbilirubinémie témoigne d'une forme histologiquement plus avancée [9, 10].

L'échographie abdominale peut être normale (au tout début des symptômes) ou montrer une hépatomégalie régulière ou une dystrophie grossière suggérant une cirrhose. Une splénomégalie est fréquente. Les voies biliaires intrahépatiques ne sont pas dilatées, elles sont normales à la cholangiographie par résonance magnétique nucléaire.

Diagnostic, endoscopie œso-gastro-duodénale

Dans toutes les circonstances précédentes, symptomatiques ou non, les anticorps anti-mitochondries sont présents dans 95 % des cas, dès le début de la

maladie et parfois même avant lui, à un titre élevé supérieur à 1/500 dans la moitié des cas. Des anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse sont aussi présents chez la moitié des malades.

Le diagnostic de CBP peut être retenu sur la présence de deux des trois critères suivants [9, 10] : (a) augmentation de la phosphatase alcaline sérique, supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, pendant au moins 6 mois (témoin de la cholestase chronique); (b) présence d'anticorps antimitochondrie à un titre égal ou supérieur au 1/40; (c) enfin, l'image histologique du foie.

La ponction-biopsie hépatique à visée diagnostique n'est utile que quand le diagnostic n'est pas assuré sur les critères non invasifs précédents : (a) absence d'anticorps anti-mitochondries (5 % des cas); (b) forme de chevauchement avec l'HA1 (présence d'anticorps anti-muscle lisse à un titre supérieur à 1/80); (c) incertitude avec une autre hépatopathie chronique.

Une fois le diagnostic posé, une endoscopie digestive œso-gastro-duodénale est recommandée car, même en l'absence de cirrhose, une HTP, source possible d'hémorragie digestive, peut se développer. Elle est parfois due à une hyperplasie nodulaire régénérative [9]. Il faut aussi définir le plus précisément possible s'il existe, ou non, une cirrhose.

Traitement

Le principal traitement de la CBP est l'administration à vie de l'AUDC, initiée à dose progressive avant d'atteindre (en 3-4 semaines) la posologie de 13-15 mg/kg/j [11]. Le but du traitement par l'AUDC est de protéger la membrane cellulaire des hépatocytes et des cholangiocytes des effets délétères des acides biliaires endogènes [10, 12]. Ce traitement augmente la durée de vie des malades traités à un stade histologique précoce (stades I et II) [11] et permet, après un an, de prédire l'absence de complications sévères pendant une période moyenne de 7 ans [13].

Divers autres médicaments (pénicillamine, corticoïdes, azathioprine, colchicine, ciclosporine) n'ont pas amélioré significativement la performance de l'AUDC [9]. La cholestyramine, un antihistaminique et la rifampicine sont les traitements les plus utilisés contre le prurit [9]. D'autres traitements adjuvants incluent la prévention de l'ostéopénie et de l'ostéoporose; la corticothérapie

et l'azathioprine en cas de syndrome de cheveau-chement; si nécessaire, un traitement préventif des hémorragies de l'HTP par ligature endoscopique des varices œsophagiennes, ou bêtabloquants non sélectifs (dont l'administration ne sera pas interrompue brusquement).

CBP et grossesse : généralités [14–17]

À l'opposé de ce qui se passe chez les femmes atteintes d'HAI, au cours des grossesses des femmes atteintes de CBP, (a) le prurit, parfois invalidant, peut persister, surtout en l'absence de traitement par l'AUDC; (b) aucun cas de pré-éclampsie ne semble avoir été rapporté; (c) le risque d'insuffisance hépatique d'évolution rapide est nul, et (d) aucun décès maternel ni cas de TH urgente n'a été rapporté pendant la grossesse. L'AUDC ne comporte pas de risque tératogène connu, mais il est souvent suspendu au 1^{er} trimestre. Certaines malades peuvent avoir une grossesse pratiquement normale (sans ictère) sans aucun traitement de la CBP [16].

Chez les femmes traitées par l'AUDC depuis au moins un an avant la grossesse, le pronostic de la grossesse est très favorable. À l'inverse, en l'absence d'un tel traitement prégravidique, le taux d'avortements spontanés est de 50 % et une majoration des anomalies biologiques hépatiques est fréquente dans le post-partum. Les indications et modalités de l'accouchement sont dictées par la tolérance du prurit, le degré de détérioration de la fonction hépatique et les données obstétricales. Le taux de prématurité semble de l'ordre de 20 %.

CBP connue et traitée par l'AUDC avant la grossesse [14] et recommandations préconceptionnelles

Quand le traitement par l'UDCA est pris depuis au moins un an, à la posologie recommandée de 12–15 mg/kg/j, le pronostic de la grossesse paraît excellent [14] : durée médiane de grossesse, 37 semaines; mères asymptomatiques et biologie hépatique normale pendant toute la grossesse; poids de naissance du nouveau-né 2,7 à 3,8 kg; enfants normaux à 4 ans. Ces constatations per-

mettent de proposer les recommandations préconceptionnelles suivantes (tableau 5.3).

CBP se révélant pendant une grossesse [15]

Cette éventualité est estimée à 10 % des CBP de la femme. Les symptômes sont l'apparition d'un prurit, parfois associé à un ictère. Ils surviennent à n'importe quelle date au cours de la grossesse, assez souvent avant le 20^e semaine d'aménorrhée (SA), ce qui est très atypique pour une cholestase gravidique commune. Les éléments non invasifs du diagnostic sont identiques à ceux utilisés en dehors de la grossesse (voir ci-dessus). La mise en route du traitement par l'AUDC est recommandée, mais il est parfois mal toléré et interrompu. Son efficacité vis-à-vis du prurit est faible. Indépendamment d'un traitement pergravidique par l'AUDC, La naissance d'un enfant vivant normal a été rapportée dans 94 % des cas.

Post-partum

L'allaitement maternel est possible, même sous AUDC. Une détérioration biologique, habituellement transitoire et sans conséquence fonctionnelle hépatique, est très fréquente dans les 3 premiers mois post-partum [14, 15]. Un cas d'aggravation fonctionnelle hépatique conduisant à la TH a été rapporté chez une femme dont la grossesse avait été compliquée d'ictère, mais dont la CBP n'avait pas été diagnostiquée ni traitée 5 mois plus tard [17]. La prescription d'une contraception orale par un estroprogestatif n'est pas recommandée chez les femmes atteintes de CBP.

Tableau 5.3. Propositions d'avis préconceptionnel au cours des cirrhoses biliaires primitives.

Avis favorable à un projet de grossesse si :

- maladie bien suivie et traitée par l'AUDC
- éviter une grossesse pendant au moins 1 an après le début du traitement par l'AUDC
- même sous AUDC, un prurit peut apparaître pendant la grossesse

Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie chronique cholestatique, de cause inconnue, caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires extra- ou/et intrahépatiques. Elle ne survient chez la femme que dans 30 % des cas. Elle peut être asymptomatique pendant des années ou se révéler par des signes de cholestase chronique (prurit, ictère) associés dans 10-20 % des cas à des accès d'angiocholite. L'élévation des phosphatases alcalines du sérum est souvent supérieure à 3 fois la normale, avec élévation de la gamma-GT et, souvent, des aminotransférases. Des autoanticorps, en particulier anti-mitochondrie, ne sont pas détectés à un titre significatif dans le sérum [18]. Une HAI peut être associée.

Diagnostic

L'échotomographie hépatique est souvent normale mais peut montrer un épaississement de la paroi des voies biliaires extra- ou intrahépatiques, avec parfois des images de dilatation « en queue de comète ». La cholangiographie-IRM est l'examen de première intention pour le diagnostic.

Elle montre des sténoses courtes et irrégulières, séparées par des segments de calibre normal ou augmenté. Dans des cas plus évolués, la raréfaction des voies biliaires aboutit à un aspect en « arbre mort » où les dilatations apparaissent comme des perles enfilées. Enfin, des images pseudo-diverticulaires de la paroi sont très spécifiques de la maladie. L'histologie hépatique, généralement peu contributive au diagnostic, peut montrer des images en pelure d'oignon autour de petites voies biliaires [18]. La CSP est associée à une maladie inflammatoire de l'intestin, surtout une rectocolite hémorragique, dans 50 à 85 % des cas [18].

Évolution, complications et possibilités thérapeutiques

L'évolution se fait vers une extension des lésions à une grande partie de l'arbre biliaire. Des sténoses biliaires symptomatiques peuvent se constituer. Cette progression lésionnelle aboutit au développement progressif d'une cirrhose. Un cholangiocarcinome survient avec une incidence cumulée

de 8 % en 10 ans [18]. L'AUDC peut améliorer les symptômes et les tests hépatiques, mais ne diminue pas la fréquence des complications ou le recours à la transplantation. Celle-ci doit être envisagée dans les formes très symptomatiques ou compliquées. La survie à 5 ans est de 85 % [18].

Cholangite sclérosante et grossesse

Dans moins de 5 % des cas féminins, la CSP est révélée pendant une grossesse [19] par la survenue d'un prurit, avec ou sans ictère, parfois dès la 9^e SA (Bernuau, expérience personnelle). L'AUCD est indiqué. Souvent, il améliore les tests hépatiques et le prurit régresse. Parfois, une sténose biliaire serrée requiert une intervention biliaire endoscopique dans le post-partum [18]. En cas de grossesse chez une femme ayant une CSP, les risques de prématurité et de césarienne sont accrus, mais pas ceux de malformation congénitale [19]. Le risque de pré-éclampsie a été de 3 % parmi 229 malades [19]. Il n'y a pas d'argument pour déconseiller une grossesse chez une femme atteinte de CSP.

Références

- [1] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders : a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012 ; 379 : 244-9.
- [2] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013 ; 382 : 1433-44.
- [3] Sigel CS, Harper TC, Thorne LB. Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 501-3.
- [4] Parker R, Oo YH, Adams DH. Management of patients with difficult autoimmune hepatitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2012 ; 5 : 421-37.
- [5] Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001 ; 48 : 97-102.
- [6] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriesse S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmunity* 2012 ; 38 : 239-44.
- [7] Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy : A rheumatologist's dilemma. *Arthritis Rheum* 200 ; 35 : 49-56.
- [8] Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR. Pregnancy in autoimmune hepatitis : outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 556-60.

- [9] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergassa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50 : 291–308.
- [10] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377 : 1600–9.
- [11] Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128 : 297–303.
- [12] Abbas G, Lindor KD. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 : 387–92.
- [13] Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis; biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55 : 1361–7.
- [14] Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42 : 418–9.
- [15] Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Ward S, Cheung A, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; (in press).
- [16] Olsson R, Lööf L, Wallerstedt S, The Swedish Internal Medicine Liver Club. Pregnancy in patients with biliary cirrhosis – a case for dissuasion? *Liver* 1993; 13 : 316–8.
- [17] Rabinovitz M, Appassamy R, Finkelstein S. Primary biliary cirrhosis diagnosed during pregnancy. Does it have a different outcome? *Dig Dis Sci* 1995; 40 : 571–4.
- [18] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Schneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51 : 659–78.
- [19] Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Korte S, Ekblom A, Stephansson O. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among pregnant women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 : 95–100.

5.2. Hépatites virales et grossesse (B et C)

L. Mandelbrot, A. Gervais, S. Matheron, P. Sellier

Points clés

- Un avis préconceptionnel est recommandé pour faire le point sur l'atteinte liée au virus B ou au virus C.
- Le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire pendant la grossesse. Les nouvelles recommandations sont de rechercher les trois marqueurs (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) comme dans la population générale (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) et de réaliser le test au 1^{er} trimestre.
- Si l'Ag HBs est positif, un dosage d'ADN du VHB doit être réalisé.
- En cas d'ADN du VHB > 6–7 log UI/mL, un traitement par analogue nucléos(t)idique antiVHB au cours du dernier trimestre de la grossesse est envisageable pour diminuer le risque de transmission du VHB à l'enfant.
- Dans tous les cas, l'enfant né de mère ayant un AgHBs positif doit être sérovacciné à la naissance (injection IM d'Ig anti-HBs 100 UI + vaccin enfant 10 µg répété à M1 et M6) et suivi pour s'assurer de sa non-infection (Ac anti-HBs à 9 mois).
- Le dépistage de l'hépatite C n'est recommandé que s'il existe des facteurs d'exposition.

- En cas de traitement de l'hépatite C, un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral par ribavirine et le début d'une grossesse.
- Le taux de transmission mère-enfant du VHC est de l'ordre de 3 à 5 % uniquement en cas d'ARN du VHC positif. Il n'y a pas de moyen connu de faire diminuer ce risque. Il est souhaitable de réaliser vers l'âge de 18 mois une sérologie de dépistage chez l'enfant né de mère infectée par le VHC.
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué par les hépatites B ou C; le traitement antiviral B est une contre-indication relative et le traitement de l'hépatite C est une contre-indication absolue.

Les hépatites B (VHB) et C (VHC) sont des enjeux majeurs de santé publique. En France, en 2013, on estime que près de 280 000 individus sont porteurs d'une hépatite chronique B (Ag HBs détectable) et 230 000 d'une hépatite C chronique (présence d'ARN viral dans le sang). La prise en charge de femmes enceintes porteuses du VHB ou

du VHC est donc fréquente, elle doit prendre en compte le risque de transmission maternofoetale, le risque de l'hépatopathie pour la mère.

Présentation de la pathologie

Les VHB et VHC se transmettent par voie parentérale (exposition au sang) et le VHB également par voie sexuelle.

L'infection aiguë par le VHB ou le VHC est le plus souvent asymptomatique, l'hépatite B devient chronique dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte (90 % chez le nourrisson) et l'hépatite C dans 65 à 70 % des cas. En cas d'infection chronique, la progression vers la cirrhose peut prendre 20 à 40 ans selon l'âge (plus rapide en cas d'acquisition de l'infection à un âge avancé), les cofacteurs de morbidité sont : co-infection par le VIH, le virus VHD (hépatite Delta) pour le VHB, prise d'alcool, surcharge en fer, polymorphisme génétique de l'IL28B de type CC/CT ou TT, diabète, obésité.

L'évaluation de la maladie hépatique repose sur l'évaluation du stade de fibrose (biopsie hépatique ou tests non invasifs : fibrotest, fibromètre, fibroscan), de l'activité inflammatoire de la maladie, et, pour le VHB de l'intensité de la multiplication virale. La virémie B est quantifiée par PCR en UI d'ADN VHB/mL (ou en log UI/mL). Les UI ont remplacé les copies/mL souvent utilisées dans la littérature, dont les résultats variaient selon les techniques (le facteur de correspondance est de l'ordre de 1 UI pour 5 copies). La virémie VHC est quantifiée par PCR en UI d'ARN VHC/mL.

Les critères d'indication du traitement de l'hépatite B sont le niveau de multiplication virale, les anomalies des transaminases, le stade histologique de la maladie (fibrose et activité inflammatoire). Ce traitement repose sur :

- les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (tenofovir, entecavir, lamivudine) qui ont un effet purement suspensif sur la multiplication virale (virostatique) en inhibant la reverse transcription de l'ADN polymérase du VHB ;
- l'interféron alpha pégylé qui, en cas d'activité inflammatoire intense et de multiplication virale peu élevée (moins de 6 log UI/mL), permet l'apparition d'une réponse immune durable

(séroconversion HBe, extinction virale B), persistante après l'arrêt du traitement dont la durée doit néanmoins être d'1 à 2 ans.

Le traitement du VHC dépend du stade histologique de la maladie et des chances de succès variables selon le génotype du VHC.

- Le génotype 1 est majoritaire en France (65 % des patients) et son traitement repose actuellement sur l'association de l'interféron alpha pégylé, de la ribavirine et des inhibiteurs de protéase (boceprevir et telaprevir). Il permet 70 % de succès virologique, défini par un ARN VHC indétectable dans le plasma six mois après l'arrêt du traitement anti-VHC. Pour les patients non-répondeurs (virémie persistante) ou rechuteurs (réapparition de l'ARN VHC plasmatique après l'arrêt du traitement), d'autres multithérapies sont attendues prochainement (sofosbuvir, ledispavir, asunaprevir, etc.).
- Les génotypes 2 et 3 (25 % des patients) sont plus sensibles au traitement avec 70 à 80 % de succès thérapeutique en bithérapie d'interféron et ribavirine (6 mois de traitement). En cas d'échec, l'association de sofosbuvir et ribavirine est une perspective.
- Pour le génotype 4 (10 % des patients), la bithérapie d'interféron et ribavirine (un an de traitement) ne permet qu'environ 50 % de succès thérapeutique, et des trithérapies incluant un inhibiteur de polymérase ou de protéase (simeprevir) devraient être disponibles à l'avenir.

Épidémiologie en France

La prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes est de l'ordre de 0,7 % en France métropolitaine. Cette prévalence varie beaucoup selon l'origine géographique des patients (0,29 % France métropolitaine; 5,68 % Antilles françaises; 7,14 % Sud-Est asiatique; 6,52 % Afrique sub-saharienne)

La prévalence de l'hépatite C a diminué au cours des dernières années. Au pic de l'épidémie dans les années 1990, la séroprévalence chez les femmes enceintes dépassait 1 % en Île-de-France et en région PACA. On estime que les deux tiers correspondent à une virémie positive, donc une hépatite chronique.

Dépistage

En préconceptionnel

Il est recommandé de vérifier systématiquement la sérologie du virus B et de vacciner si elle négative. L'immunisation post-vaccinale est définie par la présence d'AC anti-HBs à un taux considéré comme protecteur ≥ 10 mUI/mL, avec l'absence d'Ag HBs et d'AC anti-HBc. Il est recommandé de dépister l'hépatite C avant la conception si la femme a des facteurs d'exposition.

Quand dépister l'AgHBs au cours de la grossesse ?

Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire en France au 6^e mois. La recommandation des experts français est de le réaliser au 1^{er} trimestre.

Quel test de dépistage de l'hépatite B doit-on réaliser chez une femme enceinte ?

La HAS recommande simplement la détermination de l'Ag HBs chez la femme enceinte [1] alors qu'elle recommande trois marqueurs (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) en population générale [1]. La réalisation des trois marqueurs est souhaitable pour pouvoir vacciner les femmes enceintes et non protégées et pour vacciner l'enfant dont la mère a un antécédent d'hépatite guérie.

Faut-il dépister l'hépatite C chez une femme enceinte ?

Le dépistage du virus C n'est pas recommandé systématiquement et ne devrait être fait que si des facteurs d'exposition au virus sont retrouvés.

Avis préconceptionnel en cas d'hépatite B ou C

Chez une femme ayant une infection chronique par le virus B ou C, il est recommandé de faire le point sur l'atteinte hépatique et l'éventuelle indication d'un traitement antiviral avant de débuter une grossesse. La femme et si possible le couple doivent être informés des risques de transmission, de la nécessité du dépistage et de la vaccination de l'entourage contre le virus B.

Le traitement par interféron est contre-indiqué pendant la grossesse.

L'innocuité des analogues anti-VHB sur le fœtus n'a pas été démontrée, mais il existe des données rassurantes pour la lamivudine et le tenofovir prescrits chez les femmes enceintes vivant avec le VIH [2]. Le tenofovir est à privilégier chez la femme en âge de procréer.

Quant aux traitements de l'hépatite C, ils sont contre-indiqués pendant la grossesse. En revanche, le désir d'enfant peut constituer une indication à un traitement antiviral avant la grossesse dans le but d'éliminer tout risque de transmission mère-enfant du virus C ; il faudra alors attendre 6 mois après l'arrêt du traitement pour pouvoir affirmer la guérison virologique. Pour l'homme, la procréation est contre-indiquée durant le traitement et jusqu'à 7 mois après l'arrêt de la ribavirine en raison de la durée d'élimination de la molécule et de la spermatogenèse.

L'infection par le virus B ou le virus C n'est jamais, par elle-même, une contre-indication à la grossesse. Une cirrhose non décompensée, rare avant 30 ans, et qui entraîne une baisse de la fertilité, n'est qu'exceptionnellement une contre-indication à une grossesse, à discuter au cas par cas, en fonction de la sévérité de la maladie hépatique (taux de prothrombine, bilirubinémie, créatininémie) et des possibilités thérapeutiques.

En cas d'infertilité, l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est possible chez les couples dont au moins l'un des membres est porteur du virus B ou C. Elle doit se faire dans le cadre légal de l'AMP « à risque viral » en France, avec une prise en charge multidisciplinaire dans un centre habilité (la liste des centres est disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr) [3].

Grossesse chez la femme porteuse du virus de l'hépatite B

Risques et conséquences de la maladie

Influence de la grossesse sur l'hépatite B et influence de l'hépatite B sur la grossesse

L'hépatite chronique B, sauf cirrhose évoluée, a peu d'influence sur la grossesse, même si un

risque augmenté de diabète gestationnel a été rapporté. La grossesse n'a pas d'influence sur l'évolution de l'hépatite B.

En cas de cirrhose, les risques d'avortement spontané, de prématurité, de cholestase gravidique et de décompensation de la cirrhose sont, mais il n'y a pas d'indication systématique à l'interruption médicale de grossesse. Dès le début de la grossesse, la prise en charge devra être coordonnée pour une surveillance médicale renforcée jusqu'à l'accouchement, comportant une fibroscopie cœso-gastro-duodénale et le choix du mode d'accouchement. Une césarienne est indiquée en cas de troubles de l'hémostase ou d'hypertension portale.

Transmission mère-enfant du VHB

La transmission se produit autour de l'accouchement, plus rarement in utero. En cas de multiplication virale élevée chez la mère, le risque de contamination de l'enfant, en l'absence de séro-vaccination, atteint 90 % avec un taux de passage à la chronicité de 80 à 90 %. La prévention par la séro-vaccination du nouveau-né est très efficace. Toutefois, des échecs peuvent avoir lieu. Différents mécanismes sont incriminés : une transmission in utero, donc avant la sérovaccination, un virus mutant échappant à la vaccination, une exposition périnatale importante du fait de complications obstétricales ou surtout d'une charge virale très élevée chez la mère. En dessous du seuil de 5 log UI/mL d'ADN du VHB, le risque d'échec d'une sérovaccination bien conduite peut être considéré comme nul [4]. Au-dessus du seuil de 7 log UI/mL, le risque d'échec est de l'ordre de 10 % et corrélé à la charge virale [5]. Aujourd'hui, des traitements antiviraux sont envisagés pendant la grossesse lorsque la mère a une virémie supérieure à un seuil de 6 ou 7 log UI/mL.

Transmission du VHD

Le risque de transmission du virus delta (VHD) lors d'une grossesse n'est pas prouvé mais semble possible. Le dépistage doit être systématique chez la femme enceinte ayant un Ag HBs positif, car l'atteinte hépatique est en général plus agressive.

Suivi de la grossesse

Quel suivi après la découverte d'un Ag HBs positif ?

Il faut rassurer sur la grossesse, expliquer l'infection virale B, expliquer la sérovaccination du nouveau-né, encourager le dépistage et la vaccination du conjoint et de l'entourage. Le premier bilan sanguin comporte : contrôle AgHBs, AC ALAT, co-infections (VHD, VHC, VIH), ainsi que la quantification de la virémie (ADN-VHB). Une consultation spécialisée est recommandée pour compléter les informations et les examens et organiser le suivi ultérieur (figure 5.1).

Conduite pratique chez une femme traitée débutant une grossesse

Chez une femme traitée ayant un désir de grossesse ou débutant une grossesse, la poursuite de l'analogie nucléos(t)idique anti-VHB est la règle [6]. S'il s'agit d'un traitement par entécavir ou par adéfovir, celui-ci doit être remplacé par du tenofovir.

Indications de l'instauration d'un traitement antiviral chez une femme enceinte

Un traitement par analogue nucléos(t)idique anti VHB au 3^e trimestre de grossesse diminue le taux d'échec de la sérovaccination du nouveau-né en cas de virémie VHB maternelle élevée. Le bénéfice de la lamivudine en fin de grossesse pour la prévention à la fois de la transmission du VHB in utero et de la contamination de l'enfant est établi surtout si la charge virale VHB est ramenée à moins de 6 log copies/mL au moment de l'accouchement [7]. Des données similaires ont été rapportées avec la telbivudine [8]. Le tenofovir apparaît comme une bonne alternative étant donné les données de tolérance disponibles chez les femmes enceintes traitées pour une infection à VIH [2], sa puissance antivirale et l'absence de résistance du VHB connue à ce jour pour cette molécule. Il n'y a pas de consensus sur le seuil précis d'ADN VHB au-dessus duquel un traitement est indiqué : > 6 log UI/mL [9] ou > 7 log UI/mL (rapport Dhumeaux).

Amniocentèse

Le risque de transmission du virus B au cours d'une amniocentèse en cas d'AgHBs positif est

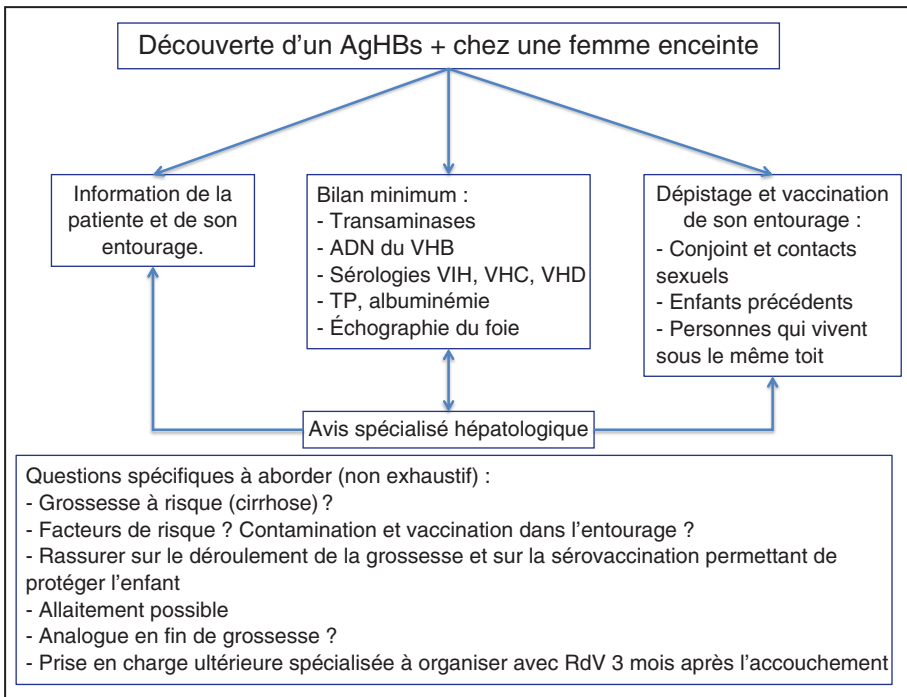


Figure 5.1. Conduite à tenir en cas de découverte d'une sérologie AgHBs + chez une femme enceinte (source : rapport Dhumeaux 2014).

faible, de 0 à 2,9 % mais les données sont anciennes avec de petits effectifs et des taux d'ADN du VHB maternels le plus souvent inconnus [10]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter la voie transplacentaire autant que possible en cas d'ADN du VHB élevé chez la femme enceinte. Même si les antiviraux n'ont jamais été étudiés dans le cadre du diagnostic prénatal, un traitement par analogue pourrait être discuté en cas d'ADN VHB > 6 log UI/mL.

Accouchement

Conduite à tenir lorsque le résultat d'AgHBs n'est pas disponible

Un prélèvement pour AgHBs peut être adressé en urgence dans certains centres. En l'absence de résultat disponible dans les 24 heures, il faut débiter la vaccination du nouveau-né contre l'hépatite B, mais sans l'adjonction d'immunoglobulines anti-HBs.

Mode d'accouchement en cas d'infection par le VHB

Aucun bénéfice de la césarienne programmée n'a été démontré de façon formelle, mais il existe encore une incertitude sur un éventuel effet protecteur de la césarienne programmée [11, 12]. Une étude récente montrait un bénéfice de la césarienne programmée en cas de virémie élevée [13], lorsque la virémie est supérieurs à 6 logUI/mL. L'indication d'une césarienne ne se discute donc que chez une femme très fortement virémique avant l'accouchement, du fait d'un dépistage tardif ou de l'absence de traitement par analogue. Chez ce type de patientes et chez celles dont la virémie n'a pas été quantifiée, il semble prudent d'éviter les gestes invasifs (pH ou électrodes au scalp) pendant le travail.

Post-partum

Sérovaccination du nouveau-né

La sérovaccination est recommandée chez tout enfant né de mère AgHBs+. Elle doit être débutée

au mieux en salle de travail, au plus tard dans les 12 à 24 heures après la naissance. Elle comporte l'administration en IM en deux endroits différents, dans la cuisse, d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) et de vaccin (autre que HBVaxpro® 5 µg) (vaccin répété à M1 et M6). Les schémas renforcés, utilisant des doubles doses d'immunoglobulines éventuellement répétées ou des doses adultes de vaccin, n'ont pas fait la preuve de leur supériorité. Chez le nouveau-né prématuré ou de moins de 2 kg, le dosage d'immunoglobulines est adapté au poids (30 UI/kg) et un schéma vaccinal à 4 doses est utilisé.

Allaitement

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le virus B quelle que soit la charge virale, à condition que la sérovaccination ait bien été débutée. Les saignements au niveau des mamelons doivent être prévenus par des soins locaux.

La prise d'analogie anti-VHB est une contre-indication relative à l'allaitement.

Organisation du suivi en post-partum

Il est recommandé d'adresser la femme en consultation spécialisée dans les 3 mois qui suivent l'accouchement.

Grossesse chez la femme porteuse du virus de l'hépatite C

Risques et conséquences de la maladie (tableaux 5.4 et 5.5)

Influence de la grossesse sur l'hépatite C et influence de l'hépatite C sur la grossesse

Il existe une association significative entre infection par le virus VHC et risque de cholestase gravidique. En cas de prurit, le diagnostic est fait par le dosage des transaminases et des acides biliaires sériques, et un traitement est possible par acide urso-désoxycholique. Une étude sur l'ensemble des femmes enceintes américaines de 2003 à 2010 a noté une augmentation du risque d'accouche-

ment prématuré, d'hémorragie anté-partum et de retard de croissance en cas de sérologie VHC positive [14], sans que l'on puisse exclure le rôle de facteurs de risque confondants. À l'inverse, la grossesse entraîne fréquemment une diminution des transaminases qui peut s'accompagner d'une augmentation de la charge virale VHC [15]. Un «rebond» des transaminases a été décrit en post-partum, avec une possible aggravation des lésions hépatiques [16].

Transmission mère-enfant du VHC

Le taux de transmission est de l'ordre de 3 à 5 % en cas de virémie positive [17]. La transmission semble corrélée au niveau de multiplication virale maternelle [18]. En cas de co-infection par le VIH, le risque est triplé, mais le contrôle thérapeutique du VIH semble limiter ce sur-risque [19]. Il n'y a pas de moyens protecteurs connus pour réduire le risque de transmission mère-enfant (TME) du VHC, notamment ni la césarienne, ni l'allaitement artificiel.

Suivi de la grossesse

Conduite pratique chez une femme traitée débutant une grossesse

La ribavirine est contre-indiquée et un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement et le début d'une grossesse. Toutes les nouvelles molécules anti VHC sont contre-indiquées pendant la grossesse. En cas de grossesse survenue sous traitement, celui-ci doit être interrompu. Il n'y a pas d'indication à une interruption médicale de grossesse, mais un suivi échographique attentif est conseillé en raison du risque tératogène.

Quel suivi en cas de découverte d'une sérologie VHC positive ?

La conduite dépendra complètement du résultat du dosage de l'ARN du VHC. Une virémie positive (ARN du VHC positif) justifie une consultation spécialisée permettant de compléter les informations et les examens et d'organiser la prise en charge ultérieure de la patiente (figure 5.2). En cas de virémie négative, la patiente est guérie.

Tableau 5.4. Interprétation des marqueurs de l'hépatite B.

Statut	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	Ag HBe	Ac anti-HBe	ADN VHB
Hépatite aiguë	+	–	IgM+	+	±	+
Hépatite guérie	–	+	+	–	+	–
Vaccination	–	+	–	–	–	–
Infection chronique	+	–	+	±	±	+

Tableau 5.5. Infection par les virus VHB et VHC. Prise en charge obstétricale et infantile en pratique. (source : rapport Dhumeaux 2014).

	VHB	VHC
Dépistage chez la femme enceinte	Obligatoire (3 ^e mois)*	Non systématique (dépistage si facteur de risque)
Tests à réaliser	Ag HBs, AC anti-HBs, AC anti-HBc (si Ag HBs + : ADN VHB)	Sérologie anti-VHC (si + : ARN VHC)
Traitement pendant la grossesse	Analogues anti-VHB au 3 ^e trimestre si ADN-VHB > 10 ⁶ –10 ⁷ UI/mL	Traitements anti-VHC contre-indiqués pendant la grossesse
Mode d'accouchement	Non modifié**	Non modifié
Prévention à la naissance si mère Ag HBs+	Sérovaccination : Ig anti-HBs 100 UI/l à la naissance + vaccin à la naissance, M1 et M6	Non
Allaitement	Non déconseillé***	Non déconseillé
Dépistage chez l'enfant né de mère infectée	Recommandé (Ag HBs, Ac anti-HBc et anti-HBs à 9 mois)	Recommandé (sérologie VHC à 18 mois)

* actuellement dépistage au 6^e mois de grossesse mais recommandations au 3^e mois; ** sauf en cas d'ADN du VHB élevé et absence de traitement antiviral; *** après vérification que la sérovaccination a bien été débutée.

Amniocentèse

Le risque de transmission du VHC est faible voire nul au cours d'une amniocentèse, mais les données sont anciennes avec de petits effectifs et des taux d'ARN du VHC le plus souvent inconnus [10]. Dans une étude portant sur 16 femmes ayant une virémie C positive, l'ARN du VHC a été détecté 1 fois dans le liquide amniotique et aucune contamination de nouveau-né n'a été retrouvée [20]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter la voie transplacentaire autant que possible en cas de virémie positive.

Accouchement

Aucun effet protecteur de la césarienne n'a été démontré, par conséquent l'infection par le VHC ne constitue pas une contre-indication à

l'accouchement par voie basse, quel que soit le niveau de multiplication virale [19, 21]. Néanmoins, il semble préférable d'éviter les gestes invasifs pendant le travail, comme la pose d'électrode au scalp ou la mesure du pH ou des lactates au scalp [21].

Post-partum

Allaitement

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHC, quel que soit le niveau de charge virale. Les mastites, saignements et lésions au niveau des mamelons doivent être prévenus en expliquant comment réaliser des soins locaux.

Chez l'enfant, il est recommandé de réaliser une sérologie vers l'âge de 18 mois.

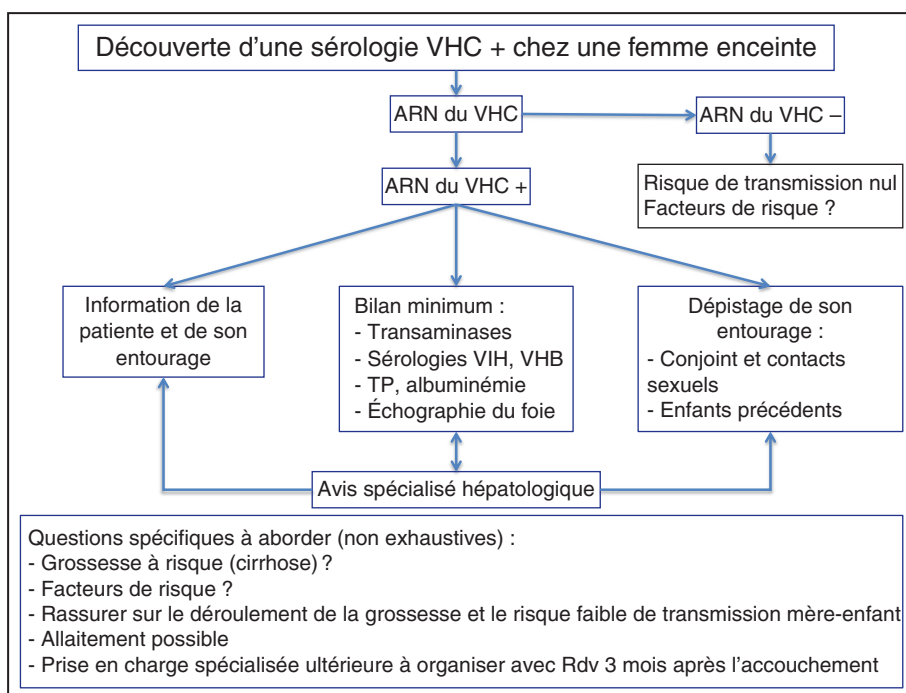


Figure 5.2. Conduite à tenir en cas de découverte d'une sérologie VHC + chez une femme enceinte (source : rapport Dhumeaux 2014).

Organisation du suivi en post-partum

Il faut adresser la femme en consultation spécialisée dans les 3 mois qui suivent l'accouchement avec au minimum les résultats d'un dosage de transaminases et d'ARN du VHC, réalisés avant cette consultation. Un suivi plus rapproché est souhaitable en cas de maladie hépatique fibrosante.

Références

- [1] HAS. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_synthese.pdf.
- [2] Wang L, Kourtis A, Ellington S, Williams J, Bulterys M. Safety of Tenofovir during pregnancy for the mother and the fetus : a systematic review. CID 2013; 57 : 1773–81.
- [3] Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. http://www.agence-bio-medecine.fr/IMG/pdf/regles-de-bonnes-pratiques-cliniques-et-biologiques-d-assistance-medicale-a-la-procreation-_arrete-du-11-avril-2008_.pdf
- [4] Sellier P, Maylin S, Moreno M, Ricbourg A, Mazon MC, Lopes A, et al. Vertical hepatitis B virus transmission despite serovaccination of the newborn in highly viraemic mono-infected mothers from various ethnic origins : a retrospective study in Paris, France. J Hepatol 2013; 58(Suppl.1) : S175.
- [5] Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection : Significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol 2013; 59 : 24–30.
- [6] Kim HY, Choi JY, Park CH, Jang JW, Kim CW, Bae SH, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus. J Clin Virol 2013; 56 : 299–305.
- [7] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2011; 17 : 4321–33.
- [8] Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus : a systematic review and meta-analysis. Virol J 2012; 9 : 185.
- [9] Guidelines Clinical. Management of chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2012; 57 : 167–85.
- [10] Ducarme G, Ceccaldi PF, Bernuau J, Luton D. Amniocentèse et risque viral (hépatites virales B et C, et VIH). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2009; 38 : 469–73.

- [11] Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus - a systematic review. *Virol J* 2008; 28 : 100.
- [12] Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13 : 119.
- [13] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of HBV infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 : 1349–55.
- [14] Chen PH, Limketkai BN, Kim B, Woreta TA. Effects of chronic hepatitis C on pregnancy and perinatal outcomes. *Hepatology* 2013; 58(Suppl) : 216A.
- [15] Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32 : 293–9.
- [16] Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Bréchet C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C : a case-control study.
- [17] Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31 : 751–5.
- [18] Ruiz-Extremuera A, Munoz-Gamez J, Salmeron-Ruiz M, Munoz de Rueda P, Quiles-Perez A, Gila-Mediana A et al. Genetic variation in Interleukin 28B with respect to vertical transmission of Hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV infected children. *Hepatology* 2011; 53 : 1830–8.
- [19] Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, Fourrier Favre S, Haas H, Moreigne M. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery : risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007; 21 : 1811–5.
- [20] Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid : a prospective study. *J Hepatol* 1999; 31 : 416–20.
- [21] Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : A systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013; 158 : 109–13.

Pour en savoir plus

Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénatal, pré et postnatal. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000540419&dateTexte=&categorieLien=id>.

5.3. Hémochromatose, maladie de Wilson et grossesse

P.-F. Ceccaldi, V. Ozenne, D. Luton

Points clés

- L'hémochromatose et la maladie de Wilson sont deux pathologies génétiques nécessitant un avis préconceptionnel.
- Dans la maladie de Wilson, la grossesse doit être préparée et le traitement maintenu et adapté. La maladie doit être stabilisée avant tout début de grossesse.
- Pour l'hémochromatose, si la femme enceinte présente une réserve martiale basse, il est licite de suspendre provisoirement les saignées.
- Aux stades avancés de ces deux pathologies, une bonne évaluation des différentes atteintes organiques est nécessaire, en particulier hépatique pour les deux et cardiaques pour l'hémochromatose.

La maladie de Wilson (MW) et l'hémochromatose sont des maladies génétiques responsables d'une accumulation tissulaire respectivement de cuivre et de fer [1]. Elles entraînent des toxicités hépatiques et touchent d'autres organes par accumulation. Les traitements sont à vie et ont pour objectif de réduire la concentration sanguine de ces métaux ainsi que leurs effets suite à leur accumulation dans l'organisme. La fréquence et le pronostic de ces maladies sont très différents. Il est possible d'envisager une grossesse chez les patientes porteuses de ces pathologies. Toutefois, celles-ci demandent des mesures particulières qui seront dans un premier temps traitées pour la maladie de Wilson puis dans un second chapitre pour l'hémochromatose.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie génétique récessive rare. L'incidence de la maladie est de 1/30 000. Elle est liée à une mutation du gène *ATP7B* situé sur le chromosome 13. Cette mutation affecte un transporteur intrahépatocytaire du cuivre qui permet l'élimination du cuivre dans la bile. Les besoins journaliers en cuivre étant largement couverts par l'alimentation, il résulte de ce défaut d'élimination biliaire une accumulation du cuivre dans l'organisme. L'augmentation compensatrice de l'élimination urinaire du cuivre n'étant pas suffisante, le cuivre en excès se dépose d'abord dans le foie, puis le cerveau.

La maladie se révèle le plus souvent chez l'enfant ou le jeune adulte, entre 5 et 35 ans principalement, mais ne peut pas être écartée formellement même chez les personnes âgées.

L'atteinte hépatique est constante et de manifestation variable. Elle va de la simple augmentation asymptomatique des transaminases à la cirrhose décompensée, avec parfois une insuffisance hépatique aiguë fulminante, qui peut nécessiter une transplantation hépatique.

Les symptômes neurologiques peuvent apparaître en même temps que les symptômes hépatiques, ou plusieurs années après. Ils sont également variables, avec des manifestations psychiatriques pouvant évoluer sur plusieurs mois, un syndrome extrapyramidal ressemblant à une maladie de Parkinson, une ataxie et une dystonie. Dans 95 % des formes neurologiques et 50 % des formes hépatiques, le cuivre se dépose également au niveau de la membrane de Descemet, réalisant l'anneau de Kayser-Fleischer visible à l'examen de l'œil à la lampe à fente. Cet élément clinique typique doit être recherché devant toute suspicion de maladie de Wilson.

Le pronostic est lié principalement à l'atteinte hépatique. Le traitement chélateur permet le plus souvent une normalisation de la fonction hépatique en quelques mois. L'observance au traitement est un élément pronostique fondamental. La mortalité liée à l'atteinte neurologique est moins fréquente mais les manifestations peuvent être sévères et handicapantes. Les symptômes neurologiques peuvent persister, voire s'aggraver malgré un traitement bien suivi.

Le diagnostic est suspecté devant une diminution du taux de la céruléoplasmine, protéine

transportant le cuivre, une diminution du cuivre sanguin et une augmentation du cuivre urinaire des 24 heures. Ce dernier élément est le plus spécifique. Des faux positifs existent. La mesure du taux de cuivre dans le tissu hépatique en cas de biopsie hépatique peut également être utile. Le diagnostic est confirmé par la recherche de mutations génétiques sur le gène *ATP7B*. Le traitement doit être entrepris dès le diagnostic posé, idéalement lors du dépistage familial d'un patient index, avant l'apparition des symptômes. Il doit être poursuivi à vie sans interruption. Il repose sur la D-pénicillamine et la trientine qui sont des chélateurs du cuivre, qui augmentent l'élimination urinaire du cuivre. Le zinc est également utilisé, son mécanisme d'action est différent puisqu'il empêche l'absorption digestive du cuivre en le séquestrant dans les entérocytes. La première phase du traitement est une phase d'attaque, puis les doses sont diminuées lors de la phase d'entretien. La surveillance et l'efficacité du traitement sont effectuées principalement grâce à la cupurie des 24 heures.

La D-pénicillamine (Trolovol®) est utilisée depuis les années 1950 comme traitement de première intention pour la maladie de Wilson [2]. La pyridoxine doit être donnée en association. La NFS et la protéinurie des 24 heures doivent être contrôlées régulièrement pendant le traitement par la D-pénicillamine. En effet, des effets secondaires graves à type de thrombocytopénie sévère, leucopénie, anémie aplasique, syndrome néphrotique, épanchement des séreuses, un syndrome de Goodpasture et des réactions cutanées sévères peuvent survenir chez 30 % des individus. La D-pénicillamine inhibe la réticulation du collagène et possède des propriétés immunosuppressives, pouvant entraîner une atteinte cutanée après des années de traitement.

La trientine, ou dichlorhydrate de triéthylène-tétramine (2,2,2-tétramine), est prescrite en deuxième ligne, habituellement pour les personnes ne tolérant pas la D-pénicillamine. Sa bonne tolérance fait qu'elle est prescrite préférentiellement dans certains pays. Sa surveillance thérapeutique comporte une NFS et des analyses urinaires régulières. Les effets indésirables sont rares à type de gastrite, de nausées et d'anémie par carence martiale.

Le zinc par voie orale à forte concentration interfère avec l'absorption du cuivre dans le tube digestif. Ce traitement est plus efficace après une

première instauration par un chélateur du cuivre [3]. Il semble efficace sur le long terme, notamment pour les formes neurologiques [4]. Il a été décrit des effets secondaires à type de gastrite, réduits par l'utilisation de l'acétate de zinc ou de gluconate de zinc.

Régime alimentaire

Les aliments riches en cuivre (foie, cerveau, chocolat, champignons, fruits de mer, noix) sont à éviter surtout la première année de traitement.

Avis préconceptionnel

Chez les patientes symptomatiques, les difficultés conceptionnelles ne sont pas rares. Cela peut être lié à l'atteinte hépatique et à l'insuffisance gonadotrope secondaire. Certains auteurs ont décrit des fausses couches à répétition chez des femmes ayant une maladie de Wilson non diagnostiquée et asymptomatiques [5, 6]. Les troubles de la diffusion du cuivre libre du plasma vers les tissus pourraient aussi avoir un rôle en diminuant l'activité de l'aromatase folliculaire ovarienne [7], ou en empêchant l'implantation de l'embryon dans l'utérus. Il paraît donc nécessaire de réaliser un bilan du cuivre en cas de fausses couches spontanées à répétition et d'aménorrhée inexplicée chez une patiente en âge de procréer [8].

Suivi de grossesse – Risques encourus

Chez les patientes traitées et bien équilibrées sous traitement, une grossesse peut être envisagée. Compte tenu du bénéfice attendu du traitement, il doit être maintenu pendant la grossesse. La D-pénicillamine (Trolovol®) est classée D par la FDA (risque foetal), les fœtus exposés étant à risque de présenter des atteintes du tissu conjonctif. Cependant, dans la maladie de Wilson aucun effet tératogène n'a été rapporté, peut-être parce que les doses utilisées sont moins élevées que dans d'autres pathologies, et aussi parce que l'augmentation du cuivre non liée à la céruléoplasmine empêche une carence foetale en cuivre. Sur les 161 grossesses rapportées chez 83 patientes traitées par D-pénicillamine, il y a eu 122 naissances avec 119 enfants normaux [9]. Dans la plupart des séries, la posologie était diminuée de moitié, de

0,75 à 1 g par jour. Si une césarienne est prévue, certains auteurs recommandent encore une diminution de la dose à 250 mg/j pendant 6 semaines avant l'accouchement et après l'opération pour ne pas retarder la cicatrisation. Il y a moins de publication concernant les grossesses sous trientine, mais les rares publications n'ont pas révélé de malformation foetale.

Plus récemment, le zinc a été utilisé chez des patientes enceintes présentant une maladie de Wilson avec une bonne efficacité [10]. Il n'a aucun effet tératogène démontré chez l'animal et constitue donc pour certains auteurs le traitement de choix pendant la grossesse. Dans la série de Brewer, 19 femmes sous zinc donnaient naissance à 26 enfants. Les doses de zinc étaient réduites de moitié avec surveillance stricte mensuelle de la cuprurie et du zinc urinaire. Un enfant avait une microcéphalie, un autre avait une anomalie cardiaque bénigne opérée. Tous les autres étaient normaux.

Le plus important semble donc que la maladie soit bien stabilisée avant de débiter une grossesse, et surtout que le traitement ne soit pas interrompu. L'idéal est de préparer la grossesse et de rassurer les femmes sur le risque du traitement pour leur bébé en insistant sur le risque vital maternel à interrompre le traitement. Un suivi rapproché pendant la grossesse avec une adaptation des doses du traitement habituel paraît l'idéal, plutôt que l'instauration d'un nouveau traitement pendant cette période.

Il ne semble pas y avoir d'impact de la grossesse sur l'évolution de cette maladie. Dans la plupart des séries, les patientes connues et traitées ne se sont pas aggravées durant la grossesse ou le post-partum, sauf en cas d'arrêt du traitement, avec dans ce cas parfois une évolution fatale (liées à une hépatite fulminante). Chez les patientes qui n'étaient pas diagnostiquées au moment de la grossesse, les symptômes apparaissaient le plus souvent plusieurs années après, sans aggravation spécifique pendant la grossesse ou dans le post-partum.

Suivi en post-partum et allaitement

En post-partum, l'adaptation du traitement se fait avec le monitoring habituel du bilan cuprique. On privilégiera une contraception microprogestative car les estrogènes sont déconseillés du fait de l'atteinte hépatique [11]. Un dispositif intra-utérin au

levonorgestrel peut être utilisé. Toutefois, un DIU contenant du cuivre n'est pas absolument contre-indiqué et ne doit pas être retiré si les patientes sont traitées et bien équilibrées.

Il y a peu de références sur l'allaitement sous D-pénicillamine. Les rares cas décrits n'ont pas rapporté de complications [12]. Il n'existe pas de référence concernant l'allaitement sous trientine.

Conseil génétique

Le dépistage doit être proposé au conjoint ainsi qu'à la famille dans le cadre de l'enquête familiale au cours d'un conseil génétique.

Hémochromatose

L'hémochromatose correspond à une surcharge en fer conduisant à une accumulation progressive dans les tissus. Elle peut être génétique ou secondaire (transfusions, syndrome dysmétabolique). L'hémochromatose génétique de loin la plus fréquente, l'hémochromatose de type 1 est liée à la mutation C282Y du gène *HFE* situé sur le chromosome 6 [13]. Une seconde mutation de *HFE* est également incriminée mais de manière moins certaine : la mutation H63D. Il s'agit d'une atteinte autosomique récessive et les deux allèles doivent être mutés pour que la maladie s'exprime. La fréquence de l'allèle C282Y muté est estimée à 6,2 % mais varie en fonction du pays (jusqu'à 12,5 % en Irlande). La pénétrance de la maladie est très variable. Allen et al. ont rapporté qu'environ une femme homozygote sur 100 et 28 hommes homozygotes sur 100 ont une surcharge en fer au cours de leur vie [14]. La surcharge est en général moins marquée chez les femmes du fait des pertes physiologiques en fer liées aux règles et aux grossesses.

La maladie évolue en plusieurs phases : phase de latence pendant 15–20 ans avec des tests ferriques normaux ; phase où apparaissent les anomalies biologiques (hyperferritinémie, augmentation du coefficient de saturation de la transferrine) et la phase clinique, en général après 40 ans. Les symptômes évocateurs de la maladie sont peu spécifiques : asthénie, arthralgies, mélanodermie, diabète, anomalies des tests hépatiques. L'intensité de la surcharge est évaluée par l'IRM avec quantification du fer intrahépatique,

qui remplace désormais la biopsie hépatique.

Le diagnostic repose sur la recherche de la mutation génétique. Un fois le diagnostic établi, il faut rechercher des complications de la maladie (hépatiques pouvant évoluer vers la cirrhose, cardiaques, pancréatiques avec apparition d'un diabète, osseuses avec risque d'ostéoporose, hypogonadisme).

D'autres formes génétiques existent mais elles sont beaucoup plus rares et on dispose de peu de données épidémiologiques. Elles touchent généralement des gens plus jeunes. L'hémochromatose de type 2 est une maladie autosomique récessive caractérisée par des surcharges en fer sévères touchant les sujets jeunes. On distingue deux entités différentes : 2A (mutation de l'hémojuvéline, une centaine de patients décrits mondialement) et 2B, correspondant à une mutation du gène de l'hépcidine sur le chromosome 19. L'hémochromatose de type 3 est rare et est également de transmission autosomique récessive, touchant le gène du récepteur 2 de la transferrine (TFR2) sur le chromosome 7. L'hémochromatose de type 4 est un peu moins rare. Elle correspond à une mutation du gène de la ferroportine sur le chromosome 2. Elle est de transmission autosomique dominante et contrairement à l'hémochromatose de type 1, elle ne s'accompagne pas d'une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine.

Le traitement repose sur les phlébotomies ou saignées itératives. Elles sont indiquées en cas de surcharge en fer, avant l'apparition des symptômes. La quantité prélevée est en rapport avec l'âge, le poids et la taille du patient [15]. Le traitement repose en général sur une phase d'attaque avec une saignée par semaine puis à un rythme moins important, avec pour objectif des chiffres de ferritine inférieur à 50 ng/mL. Le traitement chélateur est réservé aux rares cas de contre-indications aux saignées.

Avis préconceptionnel

L'hémochromatose de type 1 pose généralement peu de problème chez les femmes en âge de procréer.

Les hémochromatoses génétiques non liées à *HFE* touchent des sujets plus jeunes et peuvent s'accompagner de difficultés conceptionnelles. Dans la littérature, il a été rapporté une grossesse avec issue favorable d'une patiente présentant une hémochromatose juvénile compliquée d'hypogonadisme hypogonadotrope et traitée [16].

Suivi de grossesse – Risques encourus

Chez une patiente déjà diagnostiquée et traitée, il est licite d'interrompre les saignées pendant la grossesse [17]. La prescription de fer n'est pas forcément contre-indiquée si les chiffres de ferritine sont bas. Chez les femmes qui ont la mutation génétique sans surcharge, le traitement martial peut également être prescrit en cas de carence documentée. Les patientes ayant une maladie évoluée avec retentissement cardiaque doivent bénéficier, au décours de la consultation d'anesthésie, d'une évaluation cardiaque par échocardiographie.

Suivi en post-partum

Le suivi en post-partum ne présente pas de particularité et les saignées peuvent être reprises suivant le bilan martial de la patiente.

Conclusion

Ces deux pathologies concernent pleinement les femmes en âge de procréer. Il est rare qu'elles soient découvertes au décours d'une grossesse et la situation la plus fréquente reste celle d'une patiente porteuse présentant un désir de grossesse. Les traitements, en plus des règles hygiéno-diététiques propres à la maladie de Wilson ou l'hémochromatose, ne semblent pas retentir particulièrement sur la gestation. Pour la maladie de Wilson, le traitement ne doit en aucun cas être arrêté ou changé du fait de la grossesse. Au contraire, pour l'hémochromatose, si la femme, enceinte, présente une réserve martiale basse, il est licite de suspendre provisoirement les saignées. Quoi qu'il en soit, elles demandent toutes les deux, aux stades avancés, une bonne évaluation des différentes atteintes organiques, hépatique pour les deux, cardiaque pour l'hémochromatose. L'existence de centres de références pour ces deux maladies, référencées sur le site Orphanet, est une assistance précieuse pour l'obstétricien devant prendre en charge l'une de ces femmes lors de sa grossesse et si possible en préconceptionnel.

Références

- [1] Morrison ED, Kowdley KV. Genetic liver disease in adults. Early recognition of the three most common causes. *Postgrad Med* 2000; 107 : 147–52 55, 58–9.
- [2] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Lancet* 1960; 1 : 188–92.
- [3] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII : treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31 : 364–70.
- [4] Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease : experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50 : 1442–52.
- [5] Klee JG. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *Lancet* 1979; 2 : 423.
- [6] Sinha S, Jha DK, Sinha KK. Wilson's disease in Eastern India. *J Assoc Physicians India* 2001; 49 : 881–4.
- [7] Kaushansky A, Frydman M, Kaufman H, Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Fertil Steril* 1987; 47 : 270–3.
- [8] Trocello JM, Leyendecker A, Chaine P, Woimant F. La maladie de Wilson. Aspects obstétrico-gynécologiques 2008; 2.
- [9] Clinical Practice Guidelines EASL. Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56 : 671–85.
- [10] Lao TT, Chin RK, Cockram CS, Leung NW. Pregnancy in a woman with Wilson's disease treated with zinc. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1988; 14 : 167–9.
- [11] Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997; 56 : 241–4.
- [12] Messner U, Gunter HH, Niesert S. Morbus Wilson und Schwangerschaft. Literaturübersicht und kasuistische Mitteilung. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202 : 77–9.
- [13] Feder JN. The hereditary hemochromatosis gene (HFE) : a MHC class I-like gene that functions in the regulation of iron homeostasis. *Immunol Res* 1999; 20 : 175–85.
- [14] Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358 : 221–30.
- [15] Brissot P, De Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. *Presse Med* 2007; 36 : 1295–300.
- [16] Farina G, Pedrotti C, Cerani P, et al. Successful pregnancy following gonadotropin therapy in a young female with juvenile idiopathic hemochromatosis and secondary hypogonadotropic hypogonadism. *Haematologica* 1995; 80 : 335–7.
- [17] European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53 : 3–22.

5.4. Grossesse après transplantation hépatique

S. Cordiez, E. Clouqueur, E. Boleslawski, V. Houfflin-Debargé

Points clés

- Grossesse non contre-indiquée.
- Pas d'augmentation du risque de rejet aigu de greffe.
- Délai minimum d'un an entre transplantation hépatique et grossesse.
- Visite préconceptionnelle :
 - information sur les complications obstétricales plus fréquentes chez ces patientes,
 - adapter le traitement immunosuppresseur.
- Suivi conjoint et rapproché entre obstétricien et hépatologue.
- Mode d'accouchement indiqué selon les critères obstétricaux usuels

La première transplantation hépatique a eu lieu en 1963 [1]. La première grossesse chez une transplantée hépatique a été décrite en 1978 [2]. Depuis, les indications de transplantation hépatique n'ont cessé de s'élargir et le nombre de malades augmente régulièrement. Il s'agit de la greffe la plus fréquente après la greffe rénale. Environ un tiers des patients sont des femmes et environ un tiers de ces femmes sont en âge de procréer [3]. Toutes les maladies chroniques du foie peuvent entraîner des dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des troubles du cycle menstruel. La transplantation hépatique permet de restaurer la fertilité des patientes en âge de procréer [2]. De plus, l'amélioration des techniques chirurgicales et des thérapies immunosuppressives ont permis d'augmenter progressivement la survie et la qualité de vie des receveurs [4]. Les patientes transplantées, en âge de procréer, peuvent désormais espérer mener une vie de qualité satisfaisante et donc envisager une grossesse. Néanmoins, les complications de la grossesse, maternelles et fœtales, sont plus fréquentes pour ces femmes que dans la population générale [5]. La prise en charge de ces grossesses doit donc être multidisciplinaire et le suivi obstétrical rapproché.

Présentation de la pathologie

Population concernée

Les indications de transplantations hépatiques sont nombreuses. Nous détaillerons plus particulièrement les indications pédiatriques ou concernant des adultes jeunes.

Maladies chroniques du foie

Tout patient atteint d'une maladie chronique du foie pour laquelle le pronostic vital paraît menacé dans un délai de 1 à 2 ans peut être considéré comme un candidat potentiel à la transplantation hépatique. Les pathologies concernées sont la cirrhose d'origine virale (hépatite B, B-delta, C) ou alcoolique, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose biliaire secondaire à une pathologie congénitale, lithiasique ou traumatique des voies biliaires, les hépatites auto-immunes (pathologie affectant le plus souvent les femmes jeunes).

Tumeurs du foie

La transplantation hépatique est indiquée dans certains cas pour les tumeurs primitives du foie (le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome et l'exceptionnel hémangio-endothéliome épithélioïde). Parmi les tumeurs secondaires du foie, seules les métastases des tumeurs endocrines peuvent actuellement représenter une indication de transplantation hépatique.

Maladies métaboliques du foie

Il s'agit de la maladie de Wilson, du déficit en α_1 -anti-trypsine et de certaines glycoséoses.

Maladies chroniques de l'enfant

Il s'agit principalement de l'atrésie des voies biliaires et de la maladie de Byler. Les transplantations hépatiques réalisées dans cette indication donnent de meilleurs résultats chez l'enfant par rapport à l'adulte, avec une survie de 90 % environ.

Maladies aiguës du foie

Elles comprennent l'hépatite fulminante et sub-fulminante d'origine virale, médicamenteuse, toxique (champignons) ou d'origine indéterminée.

Traitement après transplantation hépatique en dehors de la grossesse

Une patiente ayant bénéficié d'une transplantation hépatique devra recevoir un traitement immunosuppresseur qui sera poursuivi à vie. Le schéma classique comprend une association de trois classes médicamenteuses [6] :

- une molécule à activité anti-calcineurine type ciclosporine (Néoral®) ou tacrolimus (Prograf®, Advagraf®);
- un inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques type azathioprine (Imurel®) et mycophénolate mofétil (MMF = Cellcept®, Myfortic®) ou un inhibiteur de la voie m-TOR tel que la rapamycine (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®);
- les corticoïdes.

Après la période à risque important de rejet aigu, qui s'étend sur les trois premiers mois post-greffe, le traitement est optimisé afin d'obtenir une réduction du nombre de molécules et des doses globales utilisées. Ainsi, les corticoïdes sont progressivement supprimés entre le 3^e et le 6^e mois, excepté dans les pathologies hépatiques auto-immunes (hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive), pour lesquelles le maintien au long cours d'une corticothérapie à faible dose est préconisé en association au reste du schéma immunosuppresseur. Tous les anti-calcineurines sont néphrotoxiques. La protection rénale constitue donc une priorité en particulier chez les patientes à risque d'insuffisance rénale (insuffisance rénale pré-greffe ou périopératoire, diabète). Il s'agit de limiter au maximum les traitements anticalcineurines qui peuvent être diminués voire éliminés entre le 1^{er} et 3^e mois et de les remplacer par du mycophénolate mofétil (Cellcept®), rapamycine (Rapamune®) ou évérolimus (Certican®). En général, il est possible d'obtenir une monothérapie 6 à 12 mois après la greffe, soit par tacrolimus (Prograf®, Advagraf®) lorsqu'il n'y a pas de dysfonction rénale, soit par mycophénolate mofétil en cas de néphrotoxicité des anti-

calcineurines et si le risque de rejet est faible. La monothérapie par sirolimus ou évérolimus seul n'est pas recommandée en raison du risque élevé de rejet.

Les traitements immunosuppresseurs actuellement utilisés ont permis de réduire l'incidence du rejet aigu en transplantation hépatique de 70 % à moins de 20 %. Ce bénéfice thérapeutique, qui a permis l'essor de la transplantation, a comme corollaire des effets secondaires communs à tous les immunosuppresseurs et en premier lieu, la survenue d'infections opportunistes. L'infection à cytomégalovirus (CMV) est l'infection virale la plus fréquente après transplantation hépatique. Elle touche 30 % des patients en l'absence de prophylaxie. Il s'agit pour moitié d'une réactivation, et pour moitié d'une primo-infection. L'incidence des infections à CMV est plus élevée dans les trois premiers mois post-greffe.

Effets de la greffe hépatique sur la fertilité

Quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance hépatique, elle entraîne le plus souvent des troubles du cycle menstruel. Ainsi 30 à 50 % des patientes sont en aménorrhée dans l'année précédant la greffe [7]. La physiopathologie de ces troubles dépend de l'étiologie de l'atteinte hépatique. Par exemple, l'alcool présente une toxicité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les ovaires [8]. De plus, l'atteinte hépatique chronique entraîne une malnutrition responsable d'une aménorrhée d'origine hypothalamique. Enfin, la cirrhose hépatique et les éventuels shunts porto-systémiques associés, modifient la conversion des androgènes en œstrogènes. La transplantation hépatique permet de restaurer la fertilité chez les femmes cirrhotiques en âge de procréer. Les patientes retrouvent le plus souvent des cycles menstruels normaux rapidement après la greffe (40 % dans les 2 premiers mois, 85–100 % au bout d'un an) [7].

Grossesse après transplantation hépatique : données épidémiologiques

Il existe essentiellement des séries rétrospectives étudiant les issues de grossesse après transplantation hépatique. Le National

Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), registre créé en 1991 en Amérique du Nord, a recensé, en 2006, 205 grossesses après transplantation hépatique pour lesquelles aucun décès maternel n'a été relevé [9]. Néanmoins, on notait 34 % d'hypertension artérielle (HTA) gravidique (10 à 15 % dans la population générale), 22 % de pré-éclampsie (2 à 5 % dans la population générale) et 5 % de diabète gestationnel (prévalence en population générale très variable – 1 à 14 % – selon les études). Sur le plan fœtal, on notait 34 % de retard de croissance intra-utérin, et 26 % de pertes fœtales [10].

En 2010, Coffin et al. publient une étude rétrospective observationnelle réalisée entre 1993 et 2005, comparant 206 grossesses survenues chez des patientes ayant bénéficié d'une transplantation hépatique à un groupe témoin de 4060 patientes [10]. L'auteur ne rapporte aucun décès maternel, 30 % d'HTA gravidique contre 9,2 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$), 16,5 % de pré-éclampsie versus 4,3 % dans le groupe témoin ($p < 0,0001$), un risque d'hémorragie du post-partum à 7,5 % versus 3,2 % ($p = 0,009$) et 2,4 % de diabète gestationnel contre 3,6 % dans le groupe témoin (non significatif [NS]). Elle décrit 6,3 % de pertes fœtales (essentiellement dues aux fausses couches spontanées du 1^{er} trimestre) contre 2 % dans le groupe témoin ($p = 0,0006$) et 4,8 % de retard de croissance intra-utérin (RCIU) contre 2,2 % dans le groupe témoin ($p = 0,05$).

En 2012, Deshpande et al. publient une revue reprenant les données de 8 séries publiées entre 2000 et 2011 et regroupant 450 grossesses chez 306 patientes ayant bénéficié d'une transplantation hépatique aux États-Unis [11]. Le taux de fausse couche spontanée était de 15,6 % (inférieur au taux retrouvé en population générale de 17,1 %). Le taux de naissances vivantes était de 76,9 % (contre 66,7 % en population générale). Le taux de pré-éclampsie était de 21,9 % (3,8 % en population générale), le taux de prématurité à 39,4 % (contre 12,5 % en population générale). On note que dans cette revue, les chiffres donnés pour la population générale étaient issus de la consultation de registres nationaux (US National Vital Statistics Reports).

Avis préconceptionnel

Lorsqu'une patiente transplantée hépatique envisage une grossesse, on peut donc l'informer du risque augmenté de perte fœtale au 1^{er} trimestre, et du sur-risque de complications vasculaires. On peut également lui exposer les conséquences de la grossesse sur le greffon, et des conséquences de la transplantation hépatique et surtout des traitements immunosuppresseurs sur la grossesse et en particulier sur le développement fœtal.

Conséquences du traitement immunosuppresseur sur la grossesse

Toutes les molécules habituellement utilisées passent la barrière placentaire. La plupart des traitements immunosuppresseurs, en dehors des corticoïdes, sont tératogènes chez l'animal.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est un puissant inhibiteur sélectif non compétitif et réversible de la synthèse de novo des nucléotides guanine et a donc un effet cytostatique sur la prolifération des lymphocytes B et T. Il augmente le risque de fausse couche spontanée (45 % sous MMF) et de malformations congénitales. Son usage est donc contre-indiqué pendant la grossesse.

Pour les autres molécules, le taux de malformations fœtales n'apparaît pas significativement augmenté dans l'espèce humaine aux doses habituellement utilisées. Les anticalcineurines (tacrolimus = Advagraf®, Prograf® et ciclosporine = Néoral®) peuvent être poursuivis. Pour les inhibiteurs de m-TOR (sirolimus, évérolimus), compte tenu du faible recul et du faible nombre d'études, il est recommandé de les remplacer par un autre immunosuppresseur lorsqu'une grossesse est envisagée.

Les données actuelles sur les différents traitements immunosuppresseurs et leurs conséquences sur la grossesse sont synthétisées dans le tableau 5.6 [12–17].

Conséquences de la grossesse sur le greffon

Le taux de rejet aigu de la transplantation hépatique n'est pas augmenté pendant la grossesse [9, 18]. Les taux rapportés dans la littérature varient de 2 à 20 %. Il est recommandé d'ajuster

Tableau 5.6. Effets sur la grossesse des différents traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patientes greffées hépatiques.

Molécule	Corticoïdes	Azathioprine (Imurel®)	Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	Ciclosporine	Tacrolimus (Advagraf®, Prograf®)
Mode d'action	Anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse des prostaglandines et du leukotriène Inhibition de l'expression des cytokines	Altération de la production des anticorps par inhibition du métabolisme des purines	Effet cytostatique sur la prolifération des Lc B et T	Activité anti calcineurine (action sur la croissance et la différenciation des Lc T)	Activité anti calcineurine (plus importante que la ciclosporine)
Effets secondaires maternels	Diabète gestationnel HTA Ostéonécrose Prise de poids Dyslipidémie Infection	Cytolyse Cholestase		Insuffisance rénale HTA PE	HTA PE (mais dans une moindre mesure qu'avec la ciclosporine)
Effets secondaires fœtaux	RCIU et prématurité (rôle propre de la pathologie sous-jacente ?) Risque <i>théorique</i> d'insuffisance surrénalienne néo-natale	RCIU et prématurité (rôle propre de la pathologie sous-jacente ?) Risque d'infection materno-fœtale à CMV (immunosuppression) Des cas de toxicité médullaire ont été décrits (thrombocytemie, lymphopénie, déficits immunitaires et anémie fœtale)	Augmentation du risque de FCS Tératogène : Anomalie de l'oreille Fente labio-palatine Micrognathie Malformations cardiaques Colobome Risque d'infection materno-fœtale à CMV (immunosuppression)	RCIU et prématurité (rôle propre de la pathologie sous-jacente ?) Risque d'infection materno-fœtale à CMV (immunosuppression)	RCIU et prématurité (rôle propre de la pathologie sous-jacente ?) Risque d'infection materno-fœtale à CMV (immunosuppression) Rares troubles de la fonction rénale néonatale et hyperkaliémies
Utilisation pendant la grossesse	Possible	Possible	Contre-indiqué	Possible	Possible
Allaitement	Possible	Possible	Pas de données	Possible	Semble possible mais données peu nombreuses

Lc : lymphocyte ; CMV : cytomégalo virus ; HTA : hypertension artérielle ; PE : pré-éclampsie ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; FCS : fausse couche spontanée.

le traitement afin de déterminer les posologies minimales efficaces [12]. Toutefois, dans 50 à 60 % des cas, le traitement immunosuppresseur n'a pas besoin d'être modifié pendant la grossesse [9].

Enfin, la plupart des équipes recommande d'attendre un minimum d'un an avant d'envisager une grossesse après une transplantation hépatique [19], en raison :

- de l'incidence plus élevée des complications post transplantation (chirurgicales, infectieuses, rejet du greffon) la 1^{re} année;
- de la nécessité d'optimiser le traitement immunosuppresseur.

Bilan préconceptionnel

Il est impératif de s'assurer de la stabilité de la fonction hépatique mais aussi de la fonction rénale avant d'envisager toute grossesse. Les statuts sérologiques (hépatite B et C, CMV, toxoplasmose et herpès simplex virus) doivent également être vérifiés [19] et les vaccinations mises à jour (hépatite A et B, tétanos, pneumocoque, papillomavirus et virus influenza). En pratique, la vaccination doit être évitée au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation hépatique. Les vaccins vivants atténués (vaccin contre fièvre jaune, varicelle, BCG et rougeole-oreillons-rubéole) sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs. En revanche, les vaccins inactivés, tués ou recombinants, peuvent être utilisés même si leur efficacité est souvent diminuée. Les comorbidités comme le diabète et l'HTA, dont le risque peut être majoré dès la phase post-transplantation, sont également à rechercher et à prendre en charge de façon optimale avant de débiter une grossesse. Il paraît enfin nécessaire, pour les indications de transplantation hépatique de nature génétique (glycogénose, neuropathie amyloïde, polykystose, etc.), d'informer les patientes des risques de transmission [20].

L'ensemble du bilan préconceptionnel est résumé dans le [tableau 5.7](#).

Suivi de grossesse

Le suivi est résumé dans le [tableau 5.8](#).

La grossesse chez une patiente transplantée hépatique est une grossesse à risque devant bénéficier d'un suivi médical multidisciplinaire avec collaboration étroite entre l'obstétricien et l'hépa-

Tableau 5.7. Bilan préconceptionnel à réaliser chez une patiente transplantée hépatique.

Biologie : Bilan hépatique (transaminases, PAL, GGT, bilirubine totale et conjuguée, TP) Ionogramme sanguin, urémie et créatininémie Sérologies : hépatites B, C, CMV, toxoplasmose, HSV Glycémie à jeun
Vaccins : Mise à jour des vaccinations : hépatites A et B, tétanos, pneumocoque, papillomavirus et virus influenza Contre indication aux vaccins vivants atténués : fièvre jaune, varicelle, BCG et ROR
Recherche de comorbidités : Diabète HTA
Conseil génétique : Si risque de transmission de la pathologie hépatique

PAL = phosphatases alcalines; GGT = gammaglutamyl transférase; TP = taux de prothrombine; CMV = cytomégalovirus; HSV = herpès simplex virus, ROR = rubéole-oreillons-rougeole; HTA = hypertension artérielle.

Tableau 5.8. Suivi de grossesse d'une femme transplantée hépatique.

Suivi bimensuel : Alternance de consultation avec l'hépatologue et l'obstétricien
Lors de chaque consultation : – Recherche de facteurs de risque de déséquilibre du traitement immunosuppresseur (troubles digestifs par exemple) – Recherche de signes infectieux : fièvre, toux (penser au CMV), diarrhée, vomissements. – Surveillance tensionnelle – Bilan biologique : bilan hépatique, fonction rénale, hémogramme, bilan de coagulation, recherche de protéinurie ± marqueurs d'infection à CMV – Dosage des taux résiduels d'anticalcineurines
Dépistage du diabète gestationnel en cas de traitement par corticoïdes, ciclosporine ou tacrolimus
Suivi échographique mensuel : recherche d'un retard de croissance

CMV = cytomégalovirus.

tologue. Le suivi est bimensuel en l'absence de complication, en alternant les consultations avec l'hépatologue et l'obstétricien. Sur le plan obsté-

trical, le suivi clinique est habituel. Sur le plan hépatologique, il convient de dépister :

- un dysfonctionnement du greffon ou des signes précoces de rejet devant une perturbation des tests biologiques hépatiques. En effet, les signes d'insuffisance hépato-cellulaire comme la chute du taux de prothrombine (TP) ou l'élévation de la bilirubine sont très tardifs;
- une éventuelle toxicité du traitement immunosuppresseur (à suspecter en cas de troubles digestifs, de pancytopenie ou d'élévation de la créatinine sérique);
- une infection, en particulier à CMV.

Le suivi comprend donc à chaque consultation :

- *une surveillance tensionnelle* rigoureuse permettant le dépistage d'une pré-éclampsie, dont l'incidence est augmentée chez les patientes transplantées hépatiques;
- la recherche d'une symptomatologie digestive (diarrhées, vomissements) ou infectieuse (fièvre, toux);
- *un bilan biologique* : bilan hépatique pour dépister un éventuel rejet ou d'autres complications du greffon (transaminases, γ -glutamyl transférase, bilirubine totale¹), fonction rénale, une numération formule sanguine, un bilan de coagulation, une recherche de protéinurie [5, 15];
- *le dosage des taux résiduels d'anticalcineurine* (dosé 12 heures après la dernière prise, à jeun et avant la prise suivante) afin d'en adapter la dose;
- *la recherche des marqueurs d'infection à CMV* (antigénémie et/ou PCR) en cas de point d'appel (signes cliniques : toux, fièvre, syndrome gripal; signes biologiques : leucopénie, perturbation du bilan hépatique).

En ce qui concerne l'ajustement de la posologie des immunosuppresseurs, une augmentation progressive des doses d'anticalcineurines peut être nécessaire durant la grossesse du fait de l'augmentation du volume de distribution et de la clairance rénale, afin de maintenir les taux résiduels dans la fourchette thérapeutique. Néanmoins, en pratique, puisque la dose minimale efficace est recherchée, les taux résiduels vont spontanément se retrouver dans les valeurs normales-basses sans qu'il soit besoin de modi-

fier la posologie. Enfin, les taux résiduels de tacrolimus doivent être pris en compte avec beaucoup de prudence pendant la grossesse lorsque l'albuminémie devient < 30 g/L et/ou lorsque le taux d'érythrocytes chute à moins de $3,5 \cdot 10^{12}/L$. Dans ces deux cas, malgré un taux résiduel de tacrolimus satisfaisant, il existe une augmentation de la fraction libre du médicament pouvant majorer le risque d'effets secondaires.

À l'inverse, après l'accouchement, les doses doivent être progressivement réduites pour ne pas exposer les patientes à un surdosage et à une néphrotoxicité.

Le dépistage du diabète gestationnel est également nécessaire chez les patientes sous corticothérapie, ciclosporine et tacrolimus, en raison de leur action sur le métabolisme glucidique.

Le suivi échographique est mensuel afin de dépister un éventuel RCIU.

Dans le cas d'une femme ayant reçu du mycophénolate mofétil (Cellcept®) au cours de sa grossesse ou dans le cas d'une infection ou réinfection à CMV, il sera nécessaire de prendre un avis spécialisé auprès d'un centre de diagnostic anténatal.

Voie d'accouchement

L'accouchement par voie basse est recommandé chez les patientes transplantées hépatiques [5, 19]. Néanmoins, en raison des complications maternelles ou fœtales, le taux de césarienne est augmenté par rapport à la population générale dans la plupart des séries [5, 12, 19, 21]. En effet, en 2006, le NTPR recensait 35 % de césarienne chez les patientes transplantées hépatiques. L'étude menée par Coffin et al. relevait 37,7 % de césariennes dans le groupe des patientes transplantées hépatiques contre 23,6 % dans le groupe témoin ($p = 0,0001$).

Suivi post-natal

Comme durant la période de la grossesse, le traitement immunosuppresseur n'a pas à être modifié en post-partum, en dehors de l'ajustement nécessaire des anticalcineurines selon

¹ Le dosage des phosphatases alcalines, dont le taux sera augmenté du fait de la grossesse, n'est pas indispensable pour le dépistage du rejet ou d'autres complications du greffon.

les taux sanguins résiduels, qui peuvent varier après l'accouchement. Il n'a en effet pas été rapporté de sur-risque de rejet pendant cette période. Les corticoïdes, l'azathioprine et la ciclosporine ne contre-indiquent pas l'allaitement maternel. En revanche, les données sont peu nombreuses pour le tacrolimus et le mycophénolate mofétil.

La contraception locale par préservatifs est préférée [22], mais elle reste contraignante et son taux d'échec n'est pas négligeable. L'utilisation des dispositifs intra-utérins est controversée en raison du risque théorique d'infection chez des patientes sous immunosuppresseurs [8, 20]. Les œstrogénostatifs (OP) peuvent être envisagés en l'absence d'HTA mal contrôlée, de syndrome de Budd-Chiari ou de perturbation du bilan hépatique [23]. Toutefois, les OP et certains immunosuppresseurs tels que le tacrolimus et la ciclosporine possèdent une voie de métabolisation commune et leur utilisation peut théoriquement entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers [8, 24]. Les OP par voie transcutanée ou vaginale, donc sans premier passage hépatique, constituent une alternative intéressante aux OP oraux. Les patientes sous OP doivent avoir une fonction rénale stable depuis au moins six à huit mois et bénéficier d'une surveillance régulière des enzymes hépatiques [24].

Les progestatifs, administrés par voie orale, intramusculaire ou sous cutanée présentent moins d'interactions médicamenteuses et ont peu d'effet sur le foie [8]. Ils semblent donc être la contraception hormonale de choix.

Références

- [1] Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation* 1967; 5(Suppl) : 790-803.
- [2] Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, Snyder DL. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132 : 340-1.
- [3] Houfflin Debarge V, Dharancy S, Bourgain A, Dalmas AF, Dubos JP, Pruvot FR. Grossesse après transplantation hépatique. *EMC-Gynecol-Obstet* 2005; 2 : 364-70.
- [4] Dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Giorno MP, Berloco P, et al. Pregnancy after liver transplantation : report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol* 2006; 15 : 297-302.
- [5] Raakow R, Neuhaus R, Büscher U, Schmidt S, Reyes N, Glanemann M, et al. Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33 : 1450-2.
- [6] Revaux A, Bernuau J, Ceccaldi PF, Luton D, Ducarme G. Liver transplantation and pregnancy. *Presse Médicale Paris Fr* 2010; 39 : 1143-9.
- [7] Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62 : 476-9.
- [8] Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 1995; 70 : 388-94.
- [9] Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry : outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2006; 57-70.
- [10] Coffin CS, Shaheen AAM, Burak KW, Myers RP. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States : a nationwide case-control analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2010; 16 : 56-63.
- [11] Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Cameron AM, et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients : a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2012; 18 : 621-9.
- [12] Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102 : 121-8.
- [13] Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 610-9.
- [14] Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy : a review. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009; 28 : 105-8.
- [15] Casele HL, Laifer SA. Association of pregnancy complications and choice of immunosuppressant in liver transplant patients. *Transplantation* 1998; 65 : 581-3.
- [16] Jain AB, Reyes J, Marcos A, Mazariegos G, Eghtesad B, Fontes PA, et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression : a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003; 76 : 827-32.
- [17] Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation : review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2012; 26 : 621-6.
- [18] Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2008; 28 : 1200-6.

- [19] Armenti VT. Pregnancy after liver transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc 2012; 18 : 619–20.
- [20] Bonanno C, Dove L. Pregnancy after liver transplantation. Semin Perinatol 2007; 31 : 348–53.
- [21] Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A, Koneru B, Bowman J, Mazzaferro V, et al. Childbearing after liver transplantation. Transplantation 1990; 49 : 317–21.
- [22] McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation : report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2005; 5 : 1592–9.
- [23] Goarin A-C, Homer L. Liver transplantation and pregnancy. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod 2010; 39 : 529–36.
- [24] Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. J Hepatol 2008; 49 : 507–19.

PLAN DU CHAPITRE

Avis préconceptionnel

- Enjeux de la consultation préconceptionnelle
- Risques de transmission héréditaire
- Fertilité et maladie inflammatoire chronique de l'intestin
 - Fertilité féminine
 - Fertilité masculine
- État optimal de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin pour envisager une grossesse
- Modifications préconceptionnelles du traitement
- Mesures et traitements associés

Risques et conséquences de la grossesse sur la maladie

- Risque de poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin pendant la grossesse
- Spécificités de prise en charge des poussées pendant la grossesse
- Endoscopie
- Examens d'imagerie
- Prise en charge thérapeutique

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

- Fausse couches spontanées précoces
- Malformations congénitales
- Retard de croissance intra-utérin
- Prématurité
- Autres risques materno-fœtaux
- Influence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sur le mode d'accouchement
- Risque thrombo-embolique

Traitement

Suivi en post-partum et suivi gynécologique

Reflux gastro-œsophagien

Présentation de la pathologie

- Définition
- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Clinique

Examens complémentaires

Traitement

- Objectifs
- Règles hygiéno-diététiques et posturales
- Traitement médicamenteux

Risque et conséquence pour la grossesse

- Risque du RGO
- Risques du traitement

Suivi en post-partum

Présentation de la pathologie

- Définition
- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Clinique
- Complications

Examens complémentaires

- Endoscopie œso-gastro-duodénale
- Recherche d'*Helicobacter pylori*

Traitement

- Traitement de l'ulcère non compliqué
- Traitement des complications

Risques et conséquences

- Endoscopie œso-gastro-duodénale

Suivi en post-partum

Maladie cœliaque

- Lésions digestives
- Gluten
- Prédisposition génétique
- Épidémiologie
- Présentation clinique
- Dépistage et diagnostic

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus) et vice-versa

Traitement

Suivi en post-partum

- Suivi de l'enfant
- Suivi de la mère

L'obésité

- L'obésité, un enjeu de santé publique
- Des inégalités territoriales et sociales
- Grossesse et obésité, une association à risque

Avant la conception

- Influence de l'obésité sur la conception
- Favoriser la perte de poids antéconceptionnelle

Risques et conséquences de l'obésité sur la grossesse

- Complications maternelles au cours de la grossesse
 - Hypertension artérielle gravidique
 - Diabète gestationnel
 - Complications thrombo-emboliques
- Complications fœtales et néonatales au cours de la grossesse
 - Malformations congénitales
 - Macrosomie
 - Mortalité fœtale et néonatale
- Obésité et risques à l'accouchement
 - Déroulement du travail et de l'accouchement

Quelle prise en charge de la patiente obèse au cours de la grossesse ?

- Dépistage du diabète gestationnel
- Dépistage des malformations par l'échographie
- Contrôler la prise de poids au cours de la grossesse

Au cours du post-partum

- Un risque accru de complications
- Prise en charge dans le post-partum

Épidémiologie

Problématique liée au diagnostic radiologique

Problématique liée à l'anesthésie

- Synthèse

Problématique liée à la chirurgie

- Synthèse

Indications principales

- Appendicite aiguë
- Pathologie lithiasique
- Oclusion
- Complications chirurgicales après chirurgie bariatrique

Risque fœtal

Conclusion

6.1. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

P. Amate, G. Ducarme, Y. Bouhnik, D. Luton

Points clés

- Un traitement permettant un maintien en rémission de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn ne doit pas être arrêté en vue d'une grossesse.
- Les seuls médicaments strictement contre-indiqués en cas de grossesse, et qui doivent être remplacés, sont le méthotrexate et le thalidomide.
- Globalement, la prise en charge d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin pendant la grossesse ne diffère pas de la prise en charge en dehors de la grossesse.
- L'objectif principal est de maîtriser l'activité de la maladie et de la maintenir en rémission pendant la grossesse.
- Le risque de complications obstétricales semble corrélé à l'activité de la maladie. Les plus décrites sont la prématurité et le retard de croissance intra-utérin.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les MICI inclassables.

Les MICI résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie du tube digestif. Elles n'ont pas de cause unique identifiée et semblent multifactorielles (facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires). Elles évoluent le plus souvent par poussées, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues.

La MC a une fréquence en France de 1/1000 habitants, avec un sex-ratio femmes/hommes de 1,3, et une incidence de 5 à 10/100 000 habitants/an. Le pic d'incidence se situe entre 20 et 30 ans, et la maladie survient donc fréquemment chez des patientes en âge de procréer. La maladie peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, mais le plus souvent l'atteinte prédomine sur l'iléon, le côlon, et dans une moindre proportion au niveau de l'anus. Le risque de développer la maladie est faiblement augmenté par la consommation de tabac et par des gènes de susceptibilité (notamment la mutation de NOD2 sur le chromosome 16).

La RCH a également une incidence de 5 à 10/100 000 habitants/an en France, mais cette incidence est constante de 20 à 60 ans. Elle est plus fréquente chez l'homme, avec un sex-ratio femmes/hommes de 0,8. L'atteinte concerne exclusivement la partie basse du tube digestif : elle implique toujours le rectum, s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le côlon, et respecte l'intestin grêle. Contrairement à la MC, elle touche plutôt les non-fumeurs, et le tabagisme (qu'il faut quand même décourager) a été identifié comme facteur diminuant l'intensité des symptômes.

Les symptômes le plus souvent constatés dans les MICI sont :

- des douleurs abdominales ;
- une diarrhée chronique, sanglante ou pas ;
- de la fièvre ;
- une altération de l'état général avec asthénie, perte de poids et dénutrition.

Les MICI sont fréquemment associées à des atteintes extra-intestinales, principalement ostéo-articulaires (rhumatismes axiaux et périphériques), cutanées (aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (épiscylérite et uvéite) et hépato-biliaires (lithiase biliaire, cholangite sclérosante primitive) [1].

L'objectif du traitement des MICI est d'obtenir une rémission clinique prolongée. Le choix du traitement dépend de la fréquence et de la sévérité des poussées, de la localisation des lésions, de la réponse et de la tolérance aux traitements reçus. Les complications des MICI impliquent souvent un traitement chirurgical.

Avis préconceptionnel

Enjeux de la consultation préconceptionnelle

Les questions que se posent les femmes atteintes de MICI, et auxquelles il faut répondre en consultation préconceptionnelle, sont les suivantes :

- Quel est le risque de transmettre la maladie à l'enfant ?

- Y a-t-il plus de difficultés à être enceinte avec cette maladie ?
- Comment envisager une grossesse avec cette maladie ?
- Quels sont les risques pour l'enfant, liés à la maladie ou aux traitements ?

Les femmes atteintes de MICI qui choisissent de ne pas avoir de grossesse sont plus nombreuses que dans la population générale. Les raisons rapportées sont liées majoritairement à des craintes, réelles ou supposées par les patientes : risque de transmettre la maladie à l'enfant, conséquences de la grossesse sur l'évolution de la maladie, conséquences de la maladie et de ses traitements sur la grossesse, avec notamment peur de la tératogénicité liée aux traitements, et peur des malformations congénitales [2]. D'autres facteurs influencent la décision de concevoir, comme le conseil médical d'éviter une grossesse (parfois inapproprié), et l'asthénie liée à la maladie [3].

Risques de transmission héréditaire

Il existe un facteur génétique démontré dans le développement des MICI, notamment sur des cohortes de jumeaux [4, 5].

Le risque relatif d'être atteint de MICI est multiplié par 2 à 13 selon les études si un des parents est atteint, soit un risque de 5,2 % pour les enfants d'être atteints de MC et de 1,6 % d'être atteints de RCH. Le risque est de 33 à 36 % si les deux parents sont atteints [6].

Fertilité et maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Fertilité féminine

En cas de maladie inactive et en l'absence d'antécédent de chirurgie pelvienne, la fertilité des femmes atteintes de MICI est identique à la population générale [7], et les patientes doivent être rassurées sur ce point.

L'infertilité liée à l'activité de la maladie active est multifactorielle. La fièvre, les douleurs, les diarrhées, la malnutrition, les dyspareunies, la diminution de la libido, ainsi que la dépression, ont été identifiées comme facteurs contributifs [6].

Les antécédents de chirurgie pelvienne, et notamment les anastomoses iléo-anales (AIA) avec réservoir iléal, diminuent la fertilité en cas de MICI, probablement entre autres par le biais des adhérences qu'ils entraînent. La méta-analyse la plus récente a montré un taux d'infertilité de 12 % avant colo-proctectomie totale, et de 26 % après AIA avec réservoir iléal [8]. Le risque d'infertilité après AIA doit donc être discuté avec les patientes en âge de procréer, avant d'envisager cette chirurgie. Il est donc recommandé, si cela est possible, d'attendre que les patientes atteintes de RCH aient eu le nombre d'enfants souhaités pour envisager une AIA avec réservoir iléal. L'alternative possible est une colectomie totale sans proctectomie, avec iléostomie, en cas de poussée de RCH nécessitant une colectomie [9]. Si l'évolution de la maladie ne permet pas d'attendre, les patientes ayant eu une AIA avec réservoir iléal et souhaitant une grossesse doivent être rapidement orientées vers un centre d'AMP en vue d'une FIV.

Fertilité masculine

Le traitement par sulfasalazine peut provoquer une oligo-asthéo-tératospermie (OATS), dose-dépendante, non améliorée par supplémentation en folates, et régressive 2 à 3 mois après arrêt du traitement [6, 9]. Il peut être proposé de remplacer la sulfasalazine par de la mesalamine 3 à 4 mois avant la tentative de conception, chez les hommes atteints de MICI.

Pour le méthotrexate, les données sont controversées. Ses effets sur les paramètres spermatiques semblent réversibles. Un intervalle de 3 mois est conseillé par certains auteurs avant la conception, mais il existe très peu de données [6].

L'infliximab semble altérer la mobilité des spermatozoïdes [9]. Il n'y a pas de recommandations actuellement, concernant les hommes sous ce traitement et désirant concevoir.

État optimal de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin pour envisager une grossesse (figure 6.1)

Le niveau d'activité de la maladie au moment de la conception est un facteur pronostique majeur du risque de poussée pendant la grossesse, et de complications associées. L'objectif est donc d'obtenir

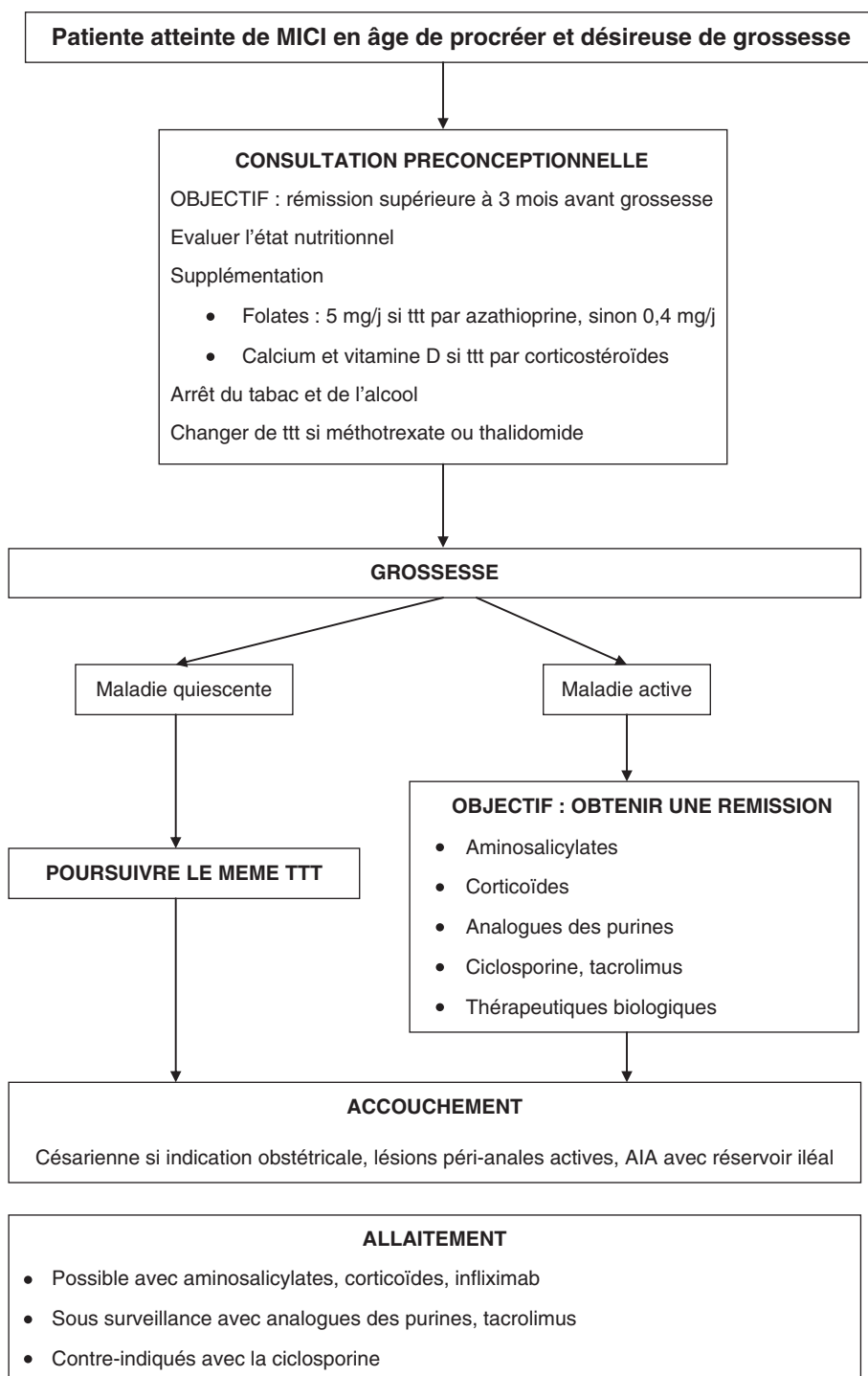


Figure 6.1. Patiente atteinte de MICI en âge de procréer et désireuse de grossesse.

une quiescence de la maladie avant la conception. Il n'existe aucune donnée sur le délai optimal entre la dernière rechute de la maladie et le début d'une grossesse, permettant de réduire au maximum les complications obstétricales. En cas de maladie active, la grossesse doit être déconseillée.

Modifications préconceptionnelles du traitement

Seul deux traitements des MICI ont un effet tératogène certain et doivent être arrêtés en vue d'une grossesse, avec un délai de 3 mois pour le méthotrexate d'après la notice d'autorisation de mise sur le marché (délai non confirmé par le CRAT, qui indique une conception possible théoriquement 24 heures après l'arrêt du traitement, compte tenu de la demie-vie plasmatique du méthotrexate), et de 1 mois pour le thalidomide [10]. Le thalidomide est excrété dans le sperme, et les hommes sous ce traitement doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et pendant une semaine à l'issue du traitement. Pour le méthotrexate, cette durée est de 5 mois.

On évite d'introduire un traitement à base d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine pendant la grossesse, si ceux-ci n'ont jamais été utilisés chez la patiente, en raison du risque d'insuffisance médullaire à l'initiation du traitement [6].

Il est recommandé de ne pas arrêter les autres types de traitement, s'ils assurent un bon contrôle de la maladie.

Un sur-risque de fentes labio-palatines a été décrit sous corticoïdes au 1^{er} trimestre, conduisant certains auteurs à conseiller de limiter les corticoïdes aux indications impératives, à la dose la plus faible possible et pendant le temps le plus court possible [6], mais le CRAT n'a pas retenu ce risque à partir de ses données.

Mesures et traitements associés

La prescription d'acide folique est recommandée chez toutes les femmes désireuses de grossesse, à la dose de 1 mg/j selon les recommandations européennes et 0,4 mg/j selon les recommandations françaises. Chez les femmes atteintes de MICI, les régimes pauvres en résidu et les atteintes étendues de l'intestin grêle dans les MC

pourraient majorer les carences nutritionnelles, notamment celles en folates, mais il n'existe pas de recommandations spécifiques de dose dans ces situations. La sulfasalazine ayant un effet direct sur le métabolisme des folates (inhibition de la dihydrofolate réductase), le CRAT propose une supplémentation d'emblée à la dose de 5 mg/j sous ce traitement, et d'autres auteurs proposent au moins 2 mg/j [6].

Chez les femmes atteintes de MICI traitées par corticostéroïdes, il est conseillé une supplémentation en calcium et vitamine D, afin de diminuer le risque d'ostéopénie.

Le risque de dénutrition globale et protidique est important chez les patients atteints de MICI. Il faut donc surveiller attentivement la prise de poids de ces patientes enceintes, et si besoin faire une évaluation des ingestats, pour une prise en charge nutritionnelle adaptée.

L'arrêt du tabac ou tout au moins sa diminution doit être conseillé et accompagné, en raison des effets délétères potentiels du tabac sur le fœtus, mais également car le tabac est un facteur favorisant les poussées de MC.

Risques et conséquences de la grossesse sur la maladie

Risque de poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin pendant la grossesse

Il n'y a pas plus de poussées de MICI pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse, que ce soit pour la MC ou la RCH, le taux d'exacerbation des MICI étant estimé entre 26 à 34 % par an [7]. Le principal facteur de risque de poussée pendant la grossesse est l'activité de la maladie au moment de la conception. En cas de maladie inactive au moment de la conception, un tiers des patientes présente une poussée pendant la grossesse. En cas de maladie active en début de grossesse, ce taux s'élève à deux tiers [6].

On observe une tendance à l'aggravation de la maladie et aux rechutes au 1^{er} trimestre de la grossesse, souvent liée à un arrêt spontané des traitements par les patientes, dont le risque doit être expliqué pour l'éviter.

Spécificités de prise en charge des poussées pendant la grossesse

De façon globale, la prise en charge pendant la grossesse ne diffère pas de la prise en charge hors grossesse.

Endoscopie

Les données concernant l'utilité et la sécurité des endoscopies pendant la grossesse sont limitées. Dans les MICI, ces examens peuvent être effectués à but diagnostique ou thérapeutique selon les situations, et peuvent être une alternative moins risquée à certaines explorations radiologiques ou à certains traitements chirurgicaux. Le risque lié à une fibroscopie œso-gastro-duodéale, une coloscopie ou une sigmoïdoscopie pendant la grossesse, paraît limité, sans complications spécifiques maternelles ou fœtales rapportées dans la littérature. Cependant, ces examens peuvent nécessiter une sédation et présentent potentiellement plus de difficultés techniques chez les femmes enceintes, donc il est recommandé de bien peser leur indication.

Ces explorations sont réalisées préférentiellement à partir du 2^e trimestre si possible, sous monitoring de la saturation et de la pression artérielle maternelles. Aux 2^e et 3^e trimestres, elles sont pratiquées en décubitus latéral gauche, pour diminuer le risque de compression de la veine cave inférieure et donc d'hypotension artérielle.

La sigmoïdoscopie est préférée à la coloscopie si l'indication le permet, car elle peut être faite sans sédation.

Si une sédation et/ou une analgésie sont nécessaires, il est recommandé d'utiliser de la mépéridine. Aucune tératogénicité n'a été rapportée avec ce produit. La mépéridine peut entraîner une diminution transitoire de la variabilité du rythme cardiaque fœtal, qui peut persister dans l'heure suivant l'injection, sans conséquences observées. Le fentanyl est fréquemment utilisé pendant le travail, et est considéré comme sûr chez la femme enceinte, bien qu'il soit associé à un risque de détresse respiratoire et d'hypotonie néonatale transitoire, en rapport avec sa classe thérapeutique (opioïde). Il existe trop peu de données pour utiliser le propofol aux 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse. Les benzodiazépines doivent être si possible évitées, notamment au 1^{er} trimestre de grossesse.

Le risque lié à la préparation colique par polyéthylène glycol paraît faible pendant la grossesse. Il n'y a pas de données concernant l'usage de préparations à base de phosphate de sodium pendant la grossesse, mais elles ont un risque théorique potentiel et doivent être évitées.

L'hémostase endoscopique ne paraît pas présenter de risque particulier pendant la grossesse et peut être effectuée avec précaution [8].

Examens d'imagerie

L'échographie ou l'IRM doivent être préférées à la tomодensitométrie, si la situation et l'indication le permettent. L'injection de gadolinium est à éviter si possible, mais le CRAT ne signale pas d'élément inquiétant sur les 80 expositions recensées au 1^{er} trimestre et sur les 100 rapportées aux 2^e et 3^e trimestres.

Il est admis au plan international, en prenant une marge de sécurité notable, qu'une dose à l'utérus inférieure à 100 mGy ne justifie pas d'inquiétude. Les examens courants de radiodiagnostic, y compris sur la région abdomino-pelvienne, délivrent des doses à l'utérus bien inférieures à ce seuil. Un scanner abdominal correspond à une irradiation moyenne de 8 mGy (maximum 49 mGy). Pour les examens diagnostiques justifiés médicalement, le risque induit par l'absence de diagnostic est très largement supérieur au risque induit par l'exposition aux rayonnements ionisants. Les mesures de protection ou de réduction de l'irradiation au fœtus sont envisagées au cas par cas.

En cas de cumul d'examens ou de temps de scopie long, on peut avoir recours à un service compétent pour le calcul de la dose reçue par l'utérus (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, http://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/faq/Pages/faq_grossesse.aspx).

Prise en charge thérapeutique

Elle est identique à celle des femmes non enceintes. Les indications des différents traitements médicamenteux sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Seuls le méthotrexate et le thalidomide sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse.

Les indications de traitement chirurgical sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Dans la

RCH, la principale indication est une poussée de colite sévère ne répondant pas au traitement médicamenteux. Dans la MC, les indications chirurgicales sont l'occlusion, la perforation, l'hémorragie et les abcès. Dans les atteintes sévères, le risque maternel et fœtal de laisser la maladie au même niveau d'activité est bien plus important que le risque fœtal induit par les interventions chirurgicales [9].

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

Fausses couches spontanées précoces

Les données sont contradictoires concernant un sur-risque de fausses couches spontanées précoces (FCSP) dans les MICI. Couve et al. [11] ont rapporté un taux de FCSP augmenté dans les MICI par rapport à la population générale dans leur revue de la littérature de 2003, avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 35 %. Les taux de FCSP tendent à augmenter entre les conceptions avant le début de la maladie et après le diagnostic chez les patientes [12, 13].

D'autres études n'ont pas trouvé de sur-risque de FCSP chez les patientes atteintes de MICI [12–14]. Cependant, toutes les séries n'ont pas le même taux de patientes en rémission, et le taux de FCS semble augmenter avec l'activité de la maladie au moment de la conception [15].

Malformations congénitales

Les données sont là encore contradictoires, mais sont plutôt en faveur d'une absence d'augmentation du risque de malformations congénitales dans les MICI. Cornish et al., dans une méta-analyse de 2007 [16], ont montré un risque relatif de malformation multiplié par 2,37 (IC 95 % = 1,47–3,82), mais en se basant principalement sur une étude publiée en 2002 qui montrait un sur-risque de malformation en cas de RCH, et qui ne prenait pas en compte l'activité de la maladie et les médicaments, facteurs confondants potentiels [17].

D'autres revues de la littérature et plusieurs larges études récentes en population générale ou basées sur des registres n'ont pas retrouvé d'aug-

mentation du risque de malformations en cas de MICI par rapport à la population générale, soit un taux de 2 à 4 % [11, 13, 14, 18, 19].

Retard de croissance intra-utérin

Les données de la littérature sont également contradictoires concernant le risque augmenté de RCIU en cas de MICI, mais plusieurs études vont dans ce sens. La méta-analyse de Cornish et al. en 2007 [16] a montré un sur-risque de RCIU chez les patientes atteintes de MICI avec un OR à 2,1 (IC 95 % = 1,38–3,19). Ce sur-risque était significatif en cas de MC et non significatif pour la RCH, en analyse séparée. Stephansson et al. [19, 20], dans deux études cas-témoins récentes en population, portant sur 2637 patientes atteintes de RCH et 2377 patientes présentant une maladie de Crohn, ont obtenu un OR pour les RCIU à 1,27 (IC 95 % = 1,05–1,54) en cas de RCH et de 1,43 (IC 95 % = 1,09–1,89) en cas de MC. Dominitz et al. [17] avaient montré un résultat identique, sur 107 patientes atteintes de RCH et 155 de MC, avec un OR de 2,3 (IC 95 % = 1,3–3,9). Molnar et al. [21] ont montré une augmentation significative du taux de RCIU après diagnostic de MICI, comparé aux grossesses avant diagnostic de MICI chez les mêmes patientes, mais ce risque n'était pas corrélé à l'activité de la maladie, et ce résultat n'était pas significatif en analysant séparément MC et RCH. D'autres études sont en faveur d'une corrélation entre le risque de RCIU et l'activité de la maladie [6]. A contrario, Mahadevan et al. [14] et Bortoli et al. [18] n'ont pas trouvé de sur-risque de RCIU, sur des séries respectivement de 461 et 332 patientes atteintes de MICI, mais beaucoup de patientes étaient en rémission dans ces deux études.

En pratique clinique, on peut proposer une échographie de croissance intermédiaire vers 28 SA, et une évaluation clinique et/ou échographique du poids fœtal à terme, sans pouvoir prouver, au vu des données actuelles, le bénéfice de cette surveillance.

Prématurité

De la même manière, la littérature montre globalement un risque augmenté d'accouchement prématuré en cas de MICI, mais ce résultat n'est pas retrouvé dans toutes les études. La méta-analyse de

Cornish et al. [16] a montré un OR d'accouchement prématuré à 1,87 (1,52–2,31) en cas de MICI, avec une différence significative persistante en analyse séparée des MC et des RCH. Molnar et al. [21] n'ont montré une différence significative dans leur série que pour les RCH. Stephansson et al. [19, 20] ont montré une augmentation du risque d'accouchement prématuré entre 32 et 36 SA, et très prématuré avant 32 SA, aussi bien dans les RCH (OR = 1,77; IC 95 % = 1,54–2,05 entre 32 et 36 SA, OR = 1,41; IC 95 % = 1,02–1,96 avant 32 SA), que dans les MC (OR = 1,76; IC 95 % = 1,51–2,05 entre 32 et 36 SA, OR = 1,86; IC 95 % = 1,38–2,52 avant 32 SA). Comme pour les RCIU, les séries de Mahadevan et Bortoli n'ont pas mis en évidence de différence significative pour les accouchements prématurés en cas de MICI par rapport à la population générale [14, 18]. Le risque d'accouchement prématuré pourrait être lui aussi lié au niveau d'activité de la maladie [6], mais les données sont là encore discordantes [9, 21].

Il n'y a pas de recommandations concernant le niveau de maternité où les patientes atteintes de MICI doivent accoucher. Le principal objectif est de contrôler la maladie pour diminuer le risque obstétrical.

Autres risques materno-fœtaux

Les risques de pré-éclampsie, de MFIU, de mortalité périnatale, d'hémorragie maternelle, sont moins bien évalués que les risques précédemment décrits, et ne semblent pas significativement augmentés en cas de MICI. Cependant, là encore, les données sont contradictoires selon les séries [9, 14, 16, 18, 19, 22].

Influence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sur le mode d'accouchement

Il a été montré par plusieurs études que les patientes atteintes de MICI accouchent plus souvent par césarienne que dans la population générale. Cornish et al. [16] ont rapporté un OR de césarienne en cas de MICI de 1,5 (IC 95 % = 1,26–1,79). Par ailleurs, Stephansson et al. [19] ont montré un OR de 1,93 (IC 1,76–2,12) en cas de MC, de 2,01 (1,84–2,19) en cas de

RCH. Ces résultats sont concordants avec une étude réalisée aux États-Unis et incluant toutes les patientes enceintes avec MICI en 2005 (2 372 MC et 1 368 RCH) et les comparant aux femmes enceintes pendant la même période, soit environ 4,21 millions d'accouchements [23]. Le risque de césarienne était plus élevé en cas de MC avec un OR à 1,72 (IC 95 % = 1,44–2,04), et aussi en cas de RCH, avec un OR à 1,29 (IC 95 % = 1,01–1,66). Plus récemment, Brömset al. [22] avaient un OR à 2,44 en cas de RCH (IC 2,06–2,88), et de 2,31 (IC 1,89–2,83) en cas de MC. L'étude de Bortoli en 2011 ne confirmait pas cette augmentation du taux de césarienne [18]. Ces données montrent que la présence d'une MICI influence très probablement la voie d'accouchement (césariennes programmées le plus souvent), alors que les recommandations sont de poser l'indication de césarienne sur des arguments obstétricaux.

Cependant, deux indications de césarienne sont consensuelles dans les MICI : la présence de lésions péri-anales actives ou d'AIA avec réservoir iléal [9]. L'antécédent de lésions péri-anales, si elles sont inactives au moment de l'accouchement, n'est pas une indication, car il a été montré que la voie vaginale n'aggravait pas les lésions dans ce cas [15, 24]. La présence d'une AIA avec réservoir iléal est une indication relative à effectuer une césarienne [9]. En effet, il existe un risque de dysfonction du réservoir iléal et de lésion sphinctérienne, avec incontinence, en cas d'accouchement par voie vaginale. Cependant, deux études ont montré qu'en cas de maladie en rémission, la voie vaginale était possible, avec possiblement une altération de la fonction sphinctérienne en fin de grossesse et en post-partum, mais avec le plus souvent un retour à la normale en 3 mois, sans risque augmenté de fissure anale ou de lésion sphinctérienne [25, 26].

Risque thrombo-embolique

Il a été montré que le risque thrombo-embolique veineux, déjà augmenté du fait de la grossesse par un facteur 4 à 6, est majoré par la présence d'une MICI, notamment lors des poussées et/ou durant les hospitalisations (OR = 6,12; IC 95 % = 2,91–12,9 pour la MC et OR = 8,44; IC 95 % = 3,71–19,2 pour la RCH).

Il est donc recommandé d'instituer un traitement par HBPM à dose préventive lors des poussées de MICI chez les femmes enceintes, d'autant plus qu'elles nécessitent une hospitalisation. Le risque est maximum dans les 6 semaines post-partum.

Traitement

Les données concernant les traitements médicamenteux utilisés dans les MICI pendant la grossesse et l'allaitement sont résumées dans le [tableau 6.1](#) [6, 9, 10].

Tableau 6.1. Médicaments utilisés dans la prise en charge des MICI (commercialisés en France).

Médicaments	Catégorie ECCO [8]	Cat FDA [5]	Recommandations pendant la grossesse [9]	Allaitement [9]
Corticostéroïdes				
Prednisone	Sûr	C	Utilisation possible, risque de RCIU si ttt au long cours Prévenir le pédiatre du ttt en fin de grossesse (impact potentiel sur la surrénale fœtale et néonatale)	Possible si ttt < 1 semaine quelle que soit la dose, ou au-delà si dose ≤ 50 mg/j, tétée à espacer de 4 h avec la dernière prise si dose > 50 mg/j > 1 semaine
Budésonide (Entocort®, Rafton®)	Probablement sûr	C	Utilisation possible, idem prednisone	Possible quelle que soit la dose
Antibiotiques				
Métronidazole (Flagyl®)	Probablement sûr	B	Utilisation possible	Possible si ttt court (7 à 10 jours), risque de diarrhées et de candidose buccale
Ciprofloxacine (Ciflox®)	Probablement sûr	C	Utilisation possible si nécessaire (risque chez l'animal et risque juvénile d'atteinte articulaire, mais non retrouvé sur des expositions in utero)	Possible, quantité très faible dans le lait
Aminosalicylates				
Mésalazine (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®, voie orale ou rectale)	Sûr	B	Utilisation possible jusqu'à 2 g/j, sinon préférer un relais par sulfasalazine. Si utilisation au-delà de 2/j nécessaire, surveillance échographique rénale fœtale	Possible À réévaluer en cas de troubles du transit chez l'enfant
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Sûr	B	Supplémentation en acide folique 5 mg/j pendant toute la durée du ttt	Possible sauf situations à risque (déficit en G6PD, prématurité, hyperbilirubinémie néonatale) À réévaluer en cas de troubles du transit chez l'enfant
Olsalazine (Dipentum®)	Sûr	C	Utilisation possible, faible risque mais peu de données	NP

(Suite)

Tableau 6.1. Suite.

Médicaments	Catégorie ECCO [8]	Cat FDA [5]	Recommandations pendant la grossesse [9]	Allaitement [9]
Méthotrexate	Contre-indiqué	X	Tératogène. Pas de dose-seuil Risque d'atteintes du crâne, de dysmorphie faciale, de malformations des membres (réductionnelles), RCIU, cardiopathies, microcéphalie	Possible 24 heures après arrêt du ttt Risque infectieux, de toxicité hépatique et hématologique
Immunosuppresseurs / Immunomodulateurs				
Analogues des purines				
Azathioprine (Imurel®)	Sûr	D	Utilisation possible si ttt nécessaire, risque accru d'infection materno-fœtale (CMV notamment), de prématurité et de RCIU (mais parts respectives maladie et ttt incertaines) Prévenir le pédiatre si ttt poursuivi jusqu'à l'accouchement (risque d'atteinte de l'immunité, et d'atteinte réversible des lignées hématologiques)	Possible, quantité très faible dans le lait Risque d'immunosuppression, d'atteinte hématologique, effets mutagènes, à surveiller chez l'enfant
6-mercaptopurine (Purinethol®)	Sûr	D	Idem azathioprine	Idem azathioprine
Ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®)	Probablement sûr	C	Idem azathioprine	Possible pour le CRAT, quantité très faible dans le lait Contre-indiqué pour l'ECCO
Tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®)	Probablement sûr	C	Utilisation possible si ttt nécessaire, risque accru d'infection materno-fœtale (CMV notamment), de prématurité et de RCIU (mais parts respectives maladie et ttt incertaines) Prévenir le pédiatre si ttt poursuivi jusqu'à l'accouchement (risque d'hyperkaliémie et fonction rénale notamment)	Possible, quantité très faible dans le lait Risque d'infections, d'hypertension à surveiller chez l'enfant
Thalidomide	Contre-indiqué	X	Tératogène Risque d'atteinte des membres, de lésions oculaires et de l'appareil auditif, de cardiopathie, d'anomalies rénales	NP sur le site du CRAT Contre-indiqué

Immunosuppresseurs / Immunomodulateurs				
Anti-TNF alpha				
Infliximab (Remicade®)	Probablement sûr	B	Utilisation possible si pas d'autre ttt efficace Dernière administration au début du 3 ^e trimestre Risque accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose...), et le ttt peut masquer la fièvre Fœtus/enfant à considérer comme immunodéprimé pendant les 6 mois suivant la dernière injection maternelle, et protocole vaccinal pour les vaccins vivants à adapter	Possible, quantité quasi-indétectable dans le lait
Adalimumab (Humira®)	Probablement sûr	B	Données peu nombreuses, mêmes précautions qu'avec l'infliximab, mais injections toutes les 2 semaines limitant un arrêt au 3 ^e trimestre	Pas de données pour le CRAT A priori possible [5]
Certolizumab (Cimzia®)	Probablement sûr	B	Non référencé au CRAT	A priori possible [5]
Inhibiteur sélectif de molécules d'adhésion Natalizumab (Tysabri®)	NP	C	Non référencé au CRAT Pas de sur-risque malformatif décrit [5]	Pas de données

ECCO : European Crohn's Colitis Organisation ; ttt : traitement ; NP : non précisé.

Cat. FDA : catégories de la Food and Drug Administration sur l'usage des médicaments pendant la grossesse.

B : molécule pour laquelle les études sur l'animal n'ont pas montré un risque fœtal, sans étude contrôlée chez la femme enceinte, ou effets chez l'animal non confirmés par des études contrôlées chez la femme enceinte au 1^{er} trimestre de grossesse. C : molécule pour laquelle il n'existe pas d'étude contrôlée chez l'homme, ou avec un effet nocif chez l'animal, ou pour laquelle aucune étude n'est disponible ni chez l'homme ni chez l'animal. À envisager si les bénéfices sont supérieurs aux risques. D : molécule dont le risque fœtal est démontré, mais dont les bénéfices peuvent être supérieurs aux risques dans certaines situations. X : risque tératogène certain chez l'animal et/ou chez l'homme. Molécule contre-indiquée pendant la grossesse.

Suivi en post-partum et suivi gynécologique

Le risque de poussée n'est pas augmenté en post-partum, par rapport à la population générale, pour les patientes poursuivant leur traitement de maintenance. Environ un tiers des femmes ont une récurrence de leur maladie en post-partum, ce qui correspond au risque de poussée de MICI en population générale. L'allaitement n'influence pas l'évolution de la maladie [9].

Le frottis cervico-utérin doit être surveillé selon les recommandations nationales, et plus particulièrement chez les femmes sous traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs pour leur MICI, qui pourraient augmenter le risque de lésions néoplasiques cervicales [7, 9].

Les patientes atteintes de MICI étant plus à risque thrombo-embolique, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative doit être évaluée au cas par cas, et il n'existe pas de recommandations précises sur ce point [9].

Références

- [1] Peyrin-Biroulet L, Bigard MA. Circonstances diagnostiques et évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2005; 55 : 962-76.
- [2] Selinger CP, Leong RW, Lal S. Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease : evidence base and patients' perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18 : 2600-8.
- [3] Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease : a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 : 720-5.
- [4] Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 : 1075-81.
- [5] Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort : results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 : 968-76.
- [6] Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 : 161-74.
- [7] Amate P, Seirafi M, Bouhnik Y, Luton D, Ducarme G. Gynécologie, obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011; 40 : 612-9.
- [8] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery : a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 : 1128-38.
- [9] Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4 : 493-510.
- [10] www.lecrat.org.
- [11] Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 : 618-26.
- [12] Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, et al. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases : retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 : 542-9.
- [13] Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease : A multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis* 2011; 5 : 317-23.
- [14] Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D-K, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease : a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133 : 1106-12.
- [15] Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse. Présentation de 76 observations et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34 : 581-8.
- [16] Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56 : 830-7.
- [17] Dominitz JA, Young JCC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 : 641-8.
- [18] Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease : prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 : 724-34.
- [19] Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 : 509-15.
- [20] Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 : 795-801.
- [21] Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment : a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45 : 1302-6.
- [22] Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 : 1246-52.
- [23] Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 : 329-34.
- [24] Ilnyckyi A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy : role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 : 3274-8.
- [25] Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 : 1283-8.
- [26] Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Takahashi K, Ogawa H, et al. Anal function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Surg Today* 2005; 35 : 211-5.

6.2. Reflux gastro-œsophagien et ulcère gastro-duodénal

S. Morgant, O. Picone, G. Perlemuter

Points clés

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) a une prévalence élevée au cours de la grossesse.
- L'endoscopie digestive haute n'a pas d'indication dans le RGO et des indications restreintes dans l'ulcère gastro-duodénal (UGD).
- Le traitement du RGO repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques et les

anti-acides et les alginates. En seconde intention, on utilise les anti-H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

- La prise d'IPP pendant la grossesse n'est pas associée à un risque augmenté de tératogénicité.
- Ne pas méconnaître un ulcère duodénal perforé en fin de grossesse ou dans le post-partum immédiat devant des douleurs abdominales non spécifiques.

Reflux gastro-œsophagien

Présentation de la pathologie

Définition

Le RGO physiologique est le passage du contenu gastrique dans l'œsophage en période post-prandial et ne s'accompagne pas de lésion œsophagienne. Il est peu fréquent, bref et asymptomatique [1].

Le RGO est qualifié de pathologique s'il entraîne des symptômes et/ou des lésions d'œsophagite de reflux. Il est anormalement fréquent et/ou prolongé [1].

L'œsophagite par reflux est définie par l'existence d'une perte de substance de la muqueuse œsophagienne correspondant endoscopiquement à des érosions ou des ulcérations siégeant dans la partie inférieure de l'œsophage [1].

Physiopathologie

Il existe une barrière à la jonction œsogastrique s'opposant au RGO. Elle est constituée du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), de l'angle de His (jonction entre le cardia et la grande courbure gastrique) et des piliers du diaphragme.

Dans la population générale, l'incontinence sphinctérienne peut être due à une stase gastrique, à une hernie hiatale par glissement, à une augmentation de la pression intra-abdominale (ascite, surcharge pondérale), à un effet secondaire d'un traitement médicamenteux (inhibiteurs calciques, théophylline, dérivés nitrés, progestatifs, prostaglandines), à une complication chirurgicale, à une intubation ou à une sonde naso-gastrique (SNG).

Pendant la grossesse, le RGO est très fréquent car il est secondaire à la concentration de progestérone qui augmente au cours de la grossesse et qui diminue la pression du SIO et à l'hyperpression abdominale secondaire à l'utérus gravidique.

Une étude parue au Canada en 1968, portant sur 10 femmes non enceintes, 11 femmes enceintes avec un pyrosis et 9 sans pyrosis, montre que les femmes enceintes ont une augmentation significative de la pression intragastrique par rapport au groupe témoin et que les femmes enceintes avec un pyrosis ont une pression sphinctérienne inférieure à celle des femmes n'ayant pas de pyrosis. Ces dernières ont un gradient de pression estomac-sphincter semblable à celui des femmes non enceintes. Ainsi, la pression au niveau SIO

n'augmente pas assez en réponse à l'augmentation de la pression intragastrique et intra-abdominale chez les femmes enceintes ayant un pyrosis [2]. Dans cette étude et dans celle de Nagler et Spiro datant de 1961 [3], la pression du SIO était contrôlée après l'accouchement. Ils ont trouvé un retour à un niveau de pression normal.

Plusieurs études réalisées chez l'animal et chez l'homme montrent l'influence des hormones féminines et en particulier de la progestérone sur le fonctionnement du SIO. En effet, la progestérone et, à un moindre degré, les œstrogènes diminuent la réponse des fibres musculaires lisses issues du SIO de femelles opossums à l'acétylcholine [4]. De plus, l'association de progestérone à des œstrogènes est plus puissante que la progestérone seule pour inhiber la contraction du SIO *in vivo* chez des femelles opossums [5]. Cette observation chez l'animal a pu être confirmée chez l'homme par Van Thiel et al. qui ont mesuré la pression du SIO chez des femmes ayant une contraception orale. La prise de progestérone et d'œstrogènes en vue d'une contraception diminuait significativement la pression du SIO alors que la prise d'œstrogènes seuls n'avait pas d'effet significatif chez des jeunes femmes en âge de procréer [6]. Ces études suggèrent que la progestérone est un médiateur de la relaxation des muscles lisses du SIO.

Épidémiologie

Toutes les études montrent une incidence plus élevée de RGO chez les femmes enceintes par rapport à la population générale. Une étude réalisée en Espagne sur 365 femmes enceintes rapporte une prévalence de RGO « fréquent » (au moins hebdomadaire) de 59 % [7]. Ce chiffre est similaire à celui des autres études.

L'incidence du RGO croît avec l'âge gestationnel. Il a été rapporté en Allemagne, sur 510 femmes enceintes, une prévalence de 26 % au 1^{er} trimestre, de 36 % au 2^e, et de 51 % au 3^e [8]. Cependant, une autre étude, réalisée en Espagne, ne retrouve pas cet accroissement avec l'évolution de la grossesse et rapporte une incidence similaire au cours des trois trimestres de 25 % [7].

Clinique

Dans la population générale, les facteurs de risque de RGO sont mieux connus. De nom-

breuses études montrent que la prévalence du RGO augmente avec l'âge, le sexe masculin, dans la population blanche, dans les pays développés, la consommation de tabac, d'alcool, l'obésité et chez les patients ayant une alimentation riche en graisses, épicées, comportant café, thé, chocolat, boissons gazeuses et jus d'agrumes [9].

En revanche, les études au cours de la grossesse sont moins nombreuses, portent sur un nombre moins important de sujets et ont des résultats contradictoires. Selon une étude portant sur 1 000 mères et 1 025 naissances, à Rhodes Island aux États-Unis, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, l'IMC lors de l'accouchement, l'âge maternel, le tabagisme et les troubles respiratoires nocturnes seraient associés à un risque accru de RGO. En revanche, le poids du fœtus et le gain de poids maternel pendant la grossesse n'y seraient pas associés [10]. Une étude britannique portant sur 607 femmes enceintes suggère également que la prévalence du RGO augmente avec l'âge gestationnel, l'existence d'un pyrosis avant la grossesse, la parité mais diminue avec l'âge maternel. L'IMC avant la grossesse, la race et le gain de poids pendant la grossesse ne seraient pas associés au RGO [11]. Une étude réalisée en Inde sur 400 femmes enceintes montre que les boissons gazeuses et une alimentation non végétarienne (mais portant seulement 8 cas) seraient des facteurs de risque alors que l'âge, le gain de poids pendant la grossesse et les habitudes alimentaires (aliments épicés ou frais, céréales, fruits) n'en seraient pas [12].

Les symptômes digestifs typiques sont le pyrosis et les régurgitations acides. L'association de ses deux signes est très évocatrice (spécificité de 90 %, [1]), en particulier s'il existe un syndrome postural (décubitus dorsal/antéflexion ou « signe du lacet ») et/ou un caractère post-prandial.

En revanche, des symptômes extradigestifs ou atypiques ont une spécificité médiocre. Des études épidémiologiques menées chez la femme enceinte rapportent une hypersalivation, des vomissements, une halitose, des éructations, une toux sèche, des maux de gorge, un hoquet, des douleurs thoraciques non cardiogéniques ou épigastriques. Ceux-ci sont cependant moins fréquents que les symptômes typiques [12, 13].

Il est habituel de rechercher des symptômes d'alarmes (dysphagie, amaigrissement, anémie, hémorragie digestive) faisant craindre une com-

plication. Cependant, les complications sont exceptionnelles au cours de la grossesse. Une revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence de tels cas.

Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'est recommandé en première intention au cours de la grossesse. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire [1].

L'endoscopie œso-gastro-duodénale n'est pas recommandée au cours de la grossesse pour explorer un RGO. Son indication est en effet très restreinte au cours de la grossesse (cf. UGD [14]).

Traitement

Objectifs

Le but est de soulager les symptômes avec un retour à une qualité de vie normale, obtenir une cicatrisation des lésions œsophagiennes sévères ou compliquées et prévenir les récives, les formes sévères et les complications.

Règles hygiéno-diététiques et posturales

Ces règles reposent sur un niveau de preuve faible.

On conseille d'arrêter l'alcool et le tabac, d'éviter le décubitus après un repas pendant au moins 3 heures, les vêtements serrant la taille, les aliments favorisant (les jus d'agrumes, les boissons gazeuses, les aliments épicés ou riche en graisse et en particulier en acide gras polyinsaturés [15], le café, le thé et le chocolat), d'éviter les médicaments favorisant le RGO et de surélever la tête du lit de 30 à 40°.

La perte de poids peut être conseillée après la grossesse car certaines études suggèrent que l'IMC prégestationnel et la parité sont des facteurs de risque de RGO [7, 8]. En revanche, il apparaît difficile de formuler un conseil sur la gestion de la prise de poids pendant la grossesse car les études sont contradictoires.

Traitement médicamenteux (figure 6.2)

En premier lieu, il est important de proposer les règles hygiéno-diététiques qui, seules, peuvent être suffisantes pour traiter le RGO dans 25 % des cas [16].

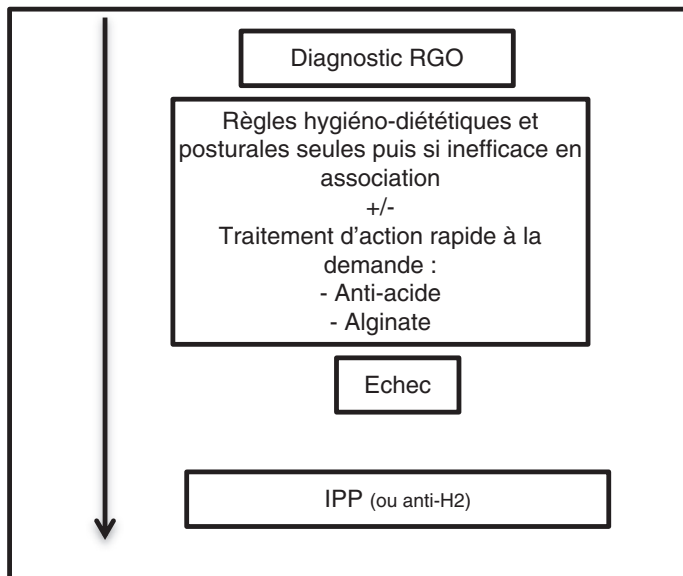


Figure 6.2. Prise en charge thérapeutique du RGO pendant la grossesse.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques chez la femme enceinte. Le traitement initial fait souvent appel aux anti-acides en association ou non avec un alginat. Si le traitement s'avère insuffisant, on peut avoir recours aux anti-H2 (ex. : ranitidine 150 mg 2 fois/jour) ou aux IPP à demi-dose (figure 6.2 et tableau 6.2).

En pratique, la majorité des études réalisées pendant la grossesse sont anciennes, ce qui explique les références constantes aux anti-H2. Compte tenu de l'efficacité supérieure, en dehors de la grossesse, des IPP par rapports aux anti-H2, et de leur sécurité d'emploi (cf. infra) par analogie, on a tendance à prescrire en première intention les IPP.

Tableau 6.2. Traitement médicamenteux du RGO.

DCI	Nom commerciaux (exemples)	Posologie standard		Mécanisme	Effets secondaires	Pendant la grossesse
Anti-acides						
Sels d'aluminium/ magnésium/ calcium	Maalox [®] , Xolaam [®] , Rocgel [®]	1–2 cp ou 1–2 c. à soupe après chaque repas ou moment des douleurs (max. 6 cp ou c. à soupe)		Neutralise l'acidité gastrique	Diarrhée, diminution de l'absorption intestinale des médicaments donc à prendre à distance (> 2 h)	Non tératogène chez l'animaux
Phosphate d'aluminium	Phosphalugel [®] , Isudrine [®] , Moxidar [®]	1–2 sachets ou c. à soupe après le repas ou au moment des douleurs (max. 6/j)				
Alginate						
Alginate de sodium, bicarbonate de sodium	Gaviscon [®]	1 sachet 3×/j après chaque repas		Neutralise l'acidité gastrique	Constipation	FDA C
Antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2)						
Cimétidine	Tagamet [®]	200 à 800 mg/j		Réduit le volume sécrétoire gastrique et la teneur en pepsine	Transpiration excessive, céphalées	Pas d'effet tératogène, FDA B, sauf nizatidine FDA C, peu de données chez la femme enceinte pour la famotidine
Ranitidine	Raniplex [®] , Azantac [®]	75 à 150 mg matin et soir				
Famotidine	Pepdine [®]	10 à 40 mg/j				
Nizatidine	Nizaxid [®]	150 à 300 mg				
Inhibiteurs de la pompe à protons						
		1/2 dose	Pleine dose	Inhibition de la sécrétion acide, à prendre le matin à jeun, ou le soir si les symptômes sont nocturnes	Rare, diarrhée, céphalées	Pas d'effet tératogène, FDA B, sauf omeprazole FDA C, peu de données chez la femme enceinte pour le rabéprazole
Oméprazole	Moprai [®] , Zoltum [®]	10 mg/j	20 mg/j			
Lansoprazole	Lanzor [®] , Ogast [®] , Ogastoro [®]	15 mg/j	30 mg/j			
Pantoprazole	Eupantol [®] , Inipomp [®]	20 mg/j	40 mg/j			
Rabéprazole	Pariet [®]	10 mg/j	20 mg/j			
Esoméprazole	Inexium [®]	20 mg/j	40 mg/j			

Risque et conséquence pour la grossesse

Risque du RGO

Cette pathologie altère la qualité de vie des patientes. Elle peut être parfois très invalidante mais ne présente pas de risque particulier pour la grossesse.

Une étude publiée en 2007 en Turquie [17] suggère que le RGO pendant la grossesse serait un facteur de risque de développer un RGO dans le futur. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective.

Risques du traitement

Les anti-acides sont généralement considérés comme sûrs pendant la grossesse mais les données sont rares sur l'évaluation sur le fœtus. Certains anti-acides sont à base d'aluminium, et un surdosage pourrait théoriquement avoir une neurotoxicité pour le fœtus. Les anti-acides à base de magnésium sont à utiliser avec prudence en fin de grossesse car le magnésium a une propriété tocolytique. Les anti-acides à base de bicarbonate de sodium sont considérés comme non sûrs pendant la grossesse car il existe un risque d'alcalose métabolique et de surcharge hydrique chez la mère et le fœtus. Le magnésium trisilicate contenu dans certains anti-acides pourrait en théorie entraîner une lithiase urinaire fœtale, une hypotonie et une détresse respiratoire chez le fœtus en cas d'utilisation au long court et à de fortes doses. Les anti-acides considérés comme les plus sûrs sont ceux à base de calcium tout au cours de la grossesse et ceux à base de magnésium en dehors de la fin de la grossesse [18].

Les alginates (ex. : Gaviscon®) sont classés dans la catégorie FDA C. Ils ont montré leur efficacité sur les symptômes de RGO chez la femme enceinte [19]. Malgré leur classification FDA C, ils sont considérés comme sûrs pendant la grossesse¹.

Les antagonistes du récepteur H2 de l'histamine sont dans la catégorie FDA B (sauf la nizatidine classée C). Un essai randomisé en double aveugle, réalisé sur 25 femmes enceintes ayant un RGO résistant aux règles hygiéno-diététiques et aux anti-acides, a comparé la ranitidine 150 mg/jour, à la ranitidine 150 2 fois/jour et à un placebo. Il a montré que la ranitidine 150 mg matin et soir était plus efficace que la ranitidine 150 mg le matin et

que le placebo [20]. Une méta-analyse, portant sur 4 articles et 2398 patientes exposées versus 119 892 non exposées, n'a pas mis en évidence de risque accru de malformation congénitale. Une analyse secondaire n'a mis en évidence non plus de risque accru d'avortement spontané, d'accouchement prématurité ou de retard de croissance in utero [21].

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) appartiennent à la catégorie FDA B, sauf l'oméprazole qui est classé FDA C, car les études menées chez l'animal ont montré un risque tératogène à forte dose. Néanmoins, une étude récente portant sur une cohorte de 3061 enfants exposés aux IPP pendant le 1^{er} trimestre de grossesse versus 837317 enfants non exposés n'a pas montré d'association significative entre l'utilisation d'IPP au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et les malformations congénitales. Dans cette étude, l'oméprazole était l'IPP le plus prescrit et il n'a pas été retrouvé d'association significative non plus [22]. Une méta-analyse portant sur 7 articles incluant 1530 femmes exposées et 133410 non exposées n'a pas montré non plus d'association entre la prise d'IPP au 1^{er} trimestre de la grossesse et le risque de malformation congénitale majeure. Une analyse secondaire ne montre pas d'augmentation du risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré. L'oméprazole ne semble pas être associé à un risque accru de malformation congénitale [23]. Peu de données sont disponibles sur le rabéprazole. Il n'y a pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les différents IPP chez l'adulte selon l'HAS [24].

Suivi en post-partum

Généralement, les symptômes disparaissent après l'accouchement [3]. On peut donc interrompre le traitement. Les patientes qui ont un RGO persistant après l'accouchement sont généralement celles qui étaient symptomatiques avant la grossesse.

Néanmoins, si les symptômes persistent, il faut se poser la question de la réalisation d'une endoscopie digestive haute. Elle est indiquée si les symptômes récidivent précocement à l'arrêt du traitement, en cas de résistance au traitement, en cas de symptômes extradigestifs et en cas de signes d'alarme [25].

Les IPP ont une faible excrétion dans le lait maternel [26]. Les effets de cette excrétion ne sont pas encore bien connus. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement par IPP lors de l'allaitement lorsque cela est possible.

¹ Vidal 2013.

Ulcère gastro-duodéal

Présentation de la pathologie

Définition

L'ulcère gastro-duodéal (UGD) est une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la musculuse [1].

Physiopathologie

L'UGD est dû à un déséquilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse (la sécrétion d'acide gastrique) et les facteurs protecteurs (la barrière muqueuse composée du mucus, de l'épithélium de surface et de la vascularisation de la muqueuse).

Les ulcères duodénaux sont le plus souvent localisés dans le bulbe, là où le pH est le plus bas, car en aval les sels biliaires neutralisent la sécrétion acide gastrique.

Les facteurs favorisant ce déséquilibre sont principalement l'infection à HP, les AINS et l'aspirine. Le tabac est un facteur aggravant.

Épidémiologie

Chez la femme enceinte, plusieurs études épidémiologiques montrent une diminution de l'incidence de l'UGD par rapport à la population générale [27]. Le fait que le tabac et les AINS sont proscrits pendant la grossesse doit probablement y participer.

Cependant, certains auteurs suggèrent que les hormones, en particulier la progestérone, diminueraient le taux d'ulcère en stimulant la synthèse du mucus gastrique et que l'augmentation du taux d'histamine plasmatique diminuerait la sécrétion d'acide gastrique [28].

Les complications sont exceptionnelles au cours de la grossesse. Quelques cas de perforation ont été rapportés et il s'agissait souvent de complications d'ulcères aigus dans un contexte de syndrome toxémique.

Clinique

Chez la femme enceinte, la clinique de l'ulcère est atypique. Elle se présente le plus souvent comme une dyspepsie. Il s'agit d'une douleur ou d'un inconfort abdominal haut chronique ou récurrent. Elle peut être associée à des nausées et des vomissements.

Le syndrome ulcéreux typique avec des douleurs épigastriques, sans irradiation, à type de crampe ou de faim douloureuse, calmée par la prise d'aliment ou d'anti-acides, rythmée par les repas avec un intervalle libre de 1 à 3 heures est rarement observé.

L'examen clinique est normal en dehors de complication.

Complications

Plusieurs cas d'ulcères duodénaux perforés ont été rapportés dans la littérature, en fin de grossesse et en post-partum immédiat [29, 30]. La difficulté du diagnostic réside dans le tableau clinique peu spécifique (douleurs abdominales plus ou moins intenses, nausées et vomissements). Le diagnostic est souvent porté tardivement. Les examens biologiques sont peu parlants. L'échographie abdominale élimine une cause biliaire. L'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) est contre-indiquée si on suspecte une perforation. Le scanner est contre-indiqué pendant la grossesse mais le bénéfice pour la mère et le fœtus d'un diagnostic précoce l'emporte sur le risque tératogène. C'est en effet une urgence chirurgicale.

Examens complémentaires

Endoscopie œso-gastro-duodénale

L'endoscopie chez la femme enceinte a des indications limitées selon la Société américaine d'endoscopie gastro-intestinale (ASGE) [14] : signement

gastro-intestinal continu ou significatif, nausées/vomissements/douleurs abdominales réfractaires ou sévères, dysphagie, odynophagie, forte suspicion de masse du côlon, diarrhée sévère avec un bilan étiologique négatif, pancréatite biliaire, angiocholite, lithiasse du cholédoque symptomatique. Elle doit être pratiquée uniquement si l'indication est forte et elle devrait être reportée au 2^e trimestre chaque fois que possible.

En effet, l'EOGD présente des risques inhérents chez la femme enceinte car le fœtus est particulièrement sensible à l'hypoxie et à l'hypotension maternelle. La sédation de la mère peut entraîner une hypoventilation et une hypotension. Elle peut être tératogène ou entraîner un accouchement prématuré. La position en décubitus latéral peut comprimer la veine cave inférieure et entraîner une réduction du flux sanguin utérin. Il y a un risque accru d'aspiration et de difficulté respiratoire.

Selon les recommandations de l'ASGE, l'endoscopie est contre-indiquée s'il existe un décollement placentaire, une menace d'accouchement prématuré, une rupture des membranes ou une éclampsie non contrôlée.

Recherche d'*Helicobacter pylori*

Il n'y a pas de recommandation quant à l'indication d'une recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* (HP) au cours de la grossesse. Il nous semble raisonnable, compte tenu des restrictions médicamenteuses au cours de la grossesse empêchant la prescription des antibiotiques actifs sur HP, et de l'absence d'urgence du diagnostic, de ne pas rechercher d'infection à HP chez une femme enceinte. La recherche et l'éradication éventuelle d'HP doivent donc être reportées après l'accouchement voire l'allaitement.

Traitement

Traitement de l'ulcère non compliqué

Il faut agir sur les facteurs de risques connus et appliquer les règles hygiéno-diététiques consistant en un arrêt du tabac, de l'aspirine et des AINS (CI pendant la grossesse en plus).

Le traitement repose sur les anti-H2 et les IPP pleine dose. On traite cette pathologie comme une dyspepsie car aucun diagnostic endoscopique n'est réalisé dans la majorité des cas. L'éradication éventuelle d'HP sera réalisée au décours de la grossesse.

Traitement des complications

En cas d'hémorragie aiguë, il faut transférer la patiente en réanimation. On débute les mesures de réanimation habituelles (voies veineuses, oxygénothérapie, monitoring, transfusion/remplissage), on pose une sonde naso-gastrique en aspiration si les vomissements sont incoercibles et on débute les IPP en urgence (bolus de 80 mg IVD puis 8 mg/h en IVSE pendant 48–72 h). Dans ce cas, une EOGD est pratiquée en urgence pour la confirmation diagnostique, la classification du stade et la réalisation d'un geste d'hémostase.

La perforation est une urgence chirurgicale.

Risques et conséquences

Endoscopie œso-gastro-duodénale

Il a été suggéré qu'en cas d'indication indiscutable, en particulier en cas d'hémorragie ou de douleurs importantes, l'EOGD n'entraîne pas de sur-risque pour le fœtus et pour la mère [27, 31].

Suivi en post-partum

On se retrouve dans schéma classique de la prise en charge de l'UGD chez l'adulte.

Références

- [1] Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. In : Conférence de consensus (1999) Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Gastroenterol Clin Biol 23:56–65.
- [2] Lind JF, Smith AM, McIver DK, Coopland AT, Crispin JS. Heartburn in pregnancy – A manometric study. Can Med Ass J 1968; 98 : 571–4.

- [3] Nagler R, Spiro HM. Heartburn in late pregnancy. Manometric studies of oesophageal motor function. *J Clin Invest* 1961; 40 : 954-70.
- [4] Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Inhibition of lower esophageal sphincter circular muscle by female sex hormones. *Am J Physiol* 1978; 234 : 243-7.
- [5] Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of opossum esophageal in pseudopregnancy. *Gastroenterol* 1977; 73 : 1082-5.
- [6] Van Thiel DH, Gavaler JS, Stremple J. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterol* 1976; 71 : 232-4.
- [7] Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, Sanchez P, Alvarez-Sanchez A, Escudero M, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy : a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 : 2395-400.
- [8] Fill Malferttheiner S, Malferttheiner MV, Kropf S, Costa SD, Malferttheiner P. A prospective longitudinal cohort study : evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12 : 131.
- [9] Festi D, Scafoli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 : 1690-701.
- [10] Habr F, Raker C, Lin CL, Zouein E, Bourjeily G, et al. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered screening : a secondary analysis. *Clin Res Gastroenterol* 2013; 37 : 93-9.
- [11] Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99 : 731-4.
- [12] Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30 : 144-7.
- [13] Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Herraiz MA, Alvarez-Sánchez A, Escudero M. Díaz-Rubio Met al. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103 : 129-32.
- [14] ASGE Standard of Practice Committee, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76 : 18-24.
- [15] Dall'Alba V, Fornari F, Krahe C, Callegari-Jacques SM, Silva de Barros SG. Heartburn and regurgitation in pregnancy : the effect of fat ingestion. *Dig Dis Sci* 2010; 55 : 1610-4.
- [16] Katz PO, Castell DO. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastro Clin N Am* 1998; 27 : 153-67.
- [17] Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar P, Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 : 1035-9.
- [18] Madanick RD, Katz PO. GERD and Pregnancy. *Practical Gastroenterol* 2006; 30-9.
- [19] Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas EC. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 481870.
- [20] Larson JD, Patatanian E, Miner Jr PB, Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 83-7.
- [21] Gill SK, O'Brien L, Koren G. The safety of histamine 2(H2) blockers in pregnancy : A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2009; 54 : 1835-8.
- [22] Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitor in early pregnancy and risk of birth defects. *New Engl J Med* 2010; 363 : 2114-23.
- [23] Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 : 1541-5.
- [24] HAS. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Bon usage du médicament. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf.
- [25] ANAES. Indication à visée diagnostique de l'endoscopie digestive haute en pathologie œso-gastro-duodénale de l'adulte à l'exclusion de l'échoendoscopie et l'entéroscopie Mars 2001. http://www.sfm.u.org/documents/consensus/rbpc_endoscopedigrap.pdf.
- [26] Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998; 12 : 225-7.
- [27] Cappell MS. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32 : 263-308.
- [28] Barnes LW. Serum histaminase during pregnancy. *Br Med J* 1958; 5089 : 145.
- [29] Essilfie P, Hussain M, Bolaji I. perforated duodenal ulcer in pregnancy – a rare cause of acute abdominal pain in pregnancy : a case report and literature review. *Case Reports Obstet Gyn* 2011; 2011, 263016.
- [30] Engemise S, Oshowo A, Kyei-Mensah A. Perforated duodenal ulcer in the puerperium. *Arc Gyn Obstet* 2009; 279 : 407-10.
- [31] Cappell MS. Sidhom O.A multicenter, multiyear study of the safety and clinical utility of oesophago-gastroduodenoscopy in 20 consecutive pregnant females with follow-up of fetal outcomes. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 : 1900-5.

6.3. Maladie cœliaque et grossesse

C. Bouteloup, A. Delabaere, D. Gallot

Points clés

- Entéropathie d'origine auto-immune liée à l'ingestion de gluten associant atrophie villositaire et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- Un dépistage familial est recommandé lorsqu'un individu est diagnostiqué.
- L'association à d'autres maladies auto-immunes est fréquente atteignant 20 % des patientes.
- Les sur-risques de stérilité obstétricaux associés à la MC sont corrigés par l'observance du régime sans gluten.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie d'origine auto-immune liée à l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés [1]. On parle aussi d'intolérance au gluten. La MC doit être différenciée de l'allergie au gluten et d'une entité nouvelle l'hypersensibilité au gluten qui, à l'inverse de la MC, n'entraînent pas d'atrophie villositaire intestinale mais requièrent également un régime sans gluten [2].

Maladie cœliaque

Lésions digestives

La MC atteint la muqueuse de l'intestin grêle, avec des lésions débutant dans la partie haute de l'intestin : bulbe, duodénum et jéjunum et une atteinte plus rare de l'iléon. Sur le plan histologique, les lésions caractéristiques sont l'atrophie villositaire (quatre stades) et l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). Les autres signes histologiques sont l'hyperplasie des cryptes et un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion.

Gluten

Le gluten est un mélange de nombreuses protéines. Parmi celles-ci, les prolamines représentent les composants toxiques pour les malades cœliaques. On les trouve dans les principales céréales de nos pays occidentaux : blé, seigle, orge et avoine. Dans le blé, ces prolamines, présentes en quantité impor-

tante (50 %), sont les gliadines et les gluténines. Dans l'avoine, les prolamines sont des avénines mais elles sont présentes en bien moindre quantité (5 à 15 %) et cette céréale semble donc pouvoir être tolérée par une majorité des malades. Cependant, il est habituel de l'interdire en France car il n'existe pas pour l'avoine de filière séparée des autres céréales rendant le risque de contamination élevé [3].

Prédisposition génétique

L'existence d'une prédisposition génétique est bien reconnue à l'heure actuelle et conduit à proposer un dépistage familial lorsqu'un individu est diagnostiqué (encadré 6.1). Le risque de développer

ENCADRÉ 6.1.

Le dépistage de la maladie cœliaque en gynécologie

Qui dépister ?

- ▶ Les parents au premier degré d'un patient atteint de maladie cœliaque (père, mère, frère, sœur, enfants).
- ▶ Les patientes atteintes de pathologies auto-immunes.
- ▶ Les femmes ayant des troubles génitaux : retard pubertaire, ménopause précoce, aménorrhée secondaire, fausses couches à répétition, infertilité.
- ▶ Éventuellement, les femmes ayant donné naissance à plusieurs enfants avec retard de croissance intra-utérin.

Comment dépister ?

- ▶ Demander un dosage des anticorps IgA anti-transglutaminase + un dosage pondéral des immunoglobulines A pour rechercher un déficit en immunoglobulines A :
 - Si le dosage est négatif et s'il existe un déficit en IgA, demander un dosage des IgG anti-transglutaminase.
 - Si le dosage des IgA ou IgG anti-transglutaminase est positif, la patiente doit être envoyée à un gastroentérologue pour la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodénales systématiques.

une MC est de 75 % entre jumeaux monozygotes, 20 % entre jumeaux dizygotes et 10 % entre apparentés du premier degré (père, mère, frères, sœurs, enfants). Parmi les facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité à la maladie, se trouvent principalement les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (molécules HLA) de classe II, sur le chromosome 6. Ainsi, 90 % des malades cœliaques expriment des allèles DQA1*05 et DQB1*02 (hétérodimère HLA DQ2) et ceux qui n'expriment pas DQ2 portent la combinaison DR4-DQ8 ou un seul des deux allèles codant pour DQ2. Les gènes HLA de classe II rendent compte d'environ 40 % de la prédisposition génétique de la MC. Mais environ 30 % de la population générale possèdent ce type de HLA DQ2 ou DQ8 [4, 5].

Épidémiologie

La prévalence actuelle est estimée à 1 % de la population en Europe et aux États-Unis. Cette prévalence a longtemps été sous-estimée en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement les formes les plus fréquentes [1, 6]. La MC reste rare chez les noirs africains, les Chinois et les Japonais [1]. En revanche, en Afrique du Nord, sa prévalence est proche de celle de l'Europe [7].

La MC se révèle soit dans l'enfance, soit de plus en plus souvent à l'âge adulte, même tardivement avec 20 % de cas diagnostiqués après 60 ans. Ainsi, la MC est passée d'une maladie rare de l'enfant à une maladie fréquente pouvant se révéler à tout âge de la vie. Les femmes sont deux à trois fois plus touchées que les hommes [4, 5].

Présentation clinique

Chez l'enfant, la présentation clinique traditionnelle comporte un retard de croissance staturo-pondérale et des signes digestifs avec, dans 50 % des cas, une malabsorption à l'origine d'une stéatorrhée et créatorrhée, d'une entéropathie exsudative et de carences (fer, folates, calcium, vitamine D, etc.). On peut observer classiquement une cassure de la courbe de poids vers l'âge de 6 mois après l'introduction des farines. Mais d'autres présentations cliniques sont possibles : constipation, vomissements, douleurs abdominales, aphtes, anémie chronique, etc.

Chez l'adulte, la forme classique associant diarrhée de malabsorption, amaigrissement voire dénutrition, douleurs abdominales et carences multiples est devenue rare. La plupart des cas sont actuellement diagnostiqués sur [1, 4, 5] :

- des formes atypiques avec symptômes extradigestifs : ostéoporose, aphtose buccale récidivante, anémie isolée, élévation des transaminases, arthralgies, troubles neurologiques, troubles de la reproduction (cf. infra) ;
- des formes pauci-symptomatiques avec symptômes digestifs non spécifiques pouvant correspondre à un tableau de colopathie fonctionnelle ;
- des formes silencieuses découvertes à l'occasion d'un dépistage.

Du fait de l'origine auto-immune de la MC, l'association à d'autres maladies auto-immunes est fréquente atteignant 20 % des patients. Il peut s'agir d'une dermatite herpétiforme, d'une thyroïdite, d'un diabète, d'une cirrhose biliaire primitive pour les plus fréquentes mais aussi d'alopécie, ataxie cérébelleuse, néphropathie, etc. La MC est aussi retrouvée plus fréquemment au cours de certaines affections génétiques comme la trisomie 21 ou le syndrome de Turner.

Ainsi, la MC peut se manifester de façon extrêmement variable et un dépistage doit donc être réalisé dans les groupes à risque qui sont les apparentés au premier degré de patients cœliaques et les patients atteints de pathologies auto-immunes [4, 5].

Dépistage et diagnostic

Le dépistage repose sur les tests sérologiques et en première intention sur la mise en évidence des anticorps IgA anti-transglutaminases (tTG), qui sont très sensibles et très spécifiques. La recherche d'anticorps IgG anti-tTG est préconisée en cas de déficit en immunoglobulines A, présent chez 2 à 3 % des malades cœliaques [8]. Le dosage des anticorps anti-tTG est le seul test remboursé par la Sécurité sociale.

Si les sérologies sont positives, le diagnostic doit être confirmé par la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodénales qui sont indispensables avant la prescription d'un régime sans gluten.

Après confirmation du diagnostic de MC, un bilan biologique doit être réalisé pour

rechercher des complications et des maladies associées incluant notamment un bilan martial, un bilan hépatique, un bilan thyroïdien, un dosage des folates, vitamine B12, vitamine D, zinc, magnésium, calcium, albumine. Chez l'adulte, la recherche d'une ostéopénie-ostéoporose par ostéodensitométrie est souhaitable [4, 5].

Avis préconceptionnel

Compte tenu de la fréquence des troubles génitaux chez les malades cœliaques non traitées (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale, fausses couches à répétition, prématurité) (cf. chapitre 4) et de leur disparition sous régime sans gluten (RSG) bien suivi après environ un an, le respect d'un RSG strict doit être obtenu avant la conception.

Ainsi, toute malade cœliaque en âge de procréer doit être informée des risques pour une future grossesse en cas de non-respect du RSG. Si une grossesse est envisagée, il est souhaitable de vérifier avant la conception le respect strict du RSG, idéalement avec l'aide d'une diététicienne expérimentée et de rechercher des carences éventuelles, notamment en fer et folates pour les corriger.

Suivi de grossesse

Dans la mesure où les sur-risques obstétricaux associés à la MC sont corrigés par l'observance du RSG, il n'y a pas lieu de prévoir de surveillance obstétricale spécifique dans cette population. Les patientes doivent être encouragées à maintenir l'observance du RSG tout au long de la grossesse. Une supplémentation en fer et folates doit être largement proposée. Les échographies obstétricales de dépistage apparaissent suffisantes pour identifier un éventuel retard de croissance intra-utérin dont la prise en charge restera classique. La majoration possible du risque d'accouchement prématuré peut faciliter l'accès à un arrêt de travail plus précoce au cas par cas. Il ne semble pas exister de majoration du risque d'infection notamment urinaire [9].

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus) et vice-versa

La grossesse peut participer à révéler la MC [1, 10]. Dès la première grossesse apparaît une anémie ferriprive et une perte de poids anormale mais, le plus souvent, c'est au cours de la deuxième grossesse que le diagnostic est porté. Plusieurs études ont mis en évidence une fréquence plus élevée d'anomalies de la reproduction chez les femmes avec MC non traitée : retard pubertaire, ménopause précoce, aménorrhée secondaire, fausses couches répétées, infertilité, ainsi qu'une prévalence plus élevée de naissance prématurée et de retard de croissance intra-utérin [11-15]. Ces complications ne sont pas observées si c'est le père qui a une MC [16]. Il semblerait que les autoanticorps maternels puissent exercer un effet délétère sur les cellules trophoblastiques en favorisant leur apoptose ou en inhibant l'activité transglutaminase placentaire [11]. Il a ainsi été établi que le poids de naissance a d'autant plus de risque d'être réduit que le taux d'anticorps anti-tTG est élevé [17]. Selon les données de la littérature, une MC méconnue a été détectée chez près de 1,2 % des femmes enceintes systématiquement dépistées et était responsable de fausses couches à répétition ou d'une hypotrophie fœtale dans plus de la moitié des cas [12]. Dans une autre étude, les malades cœliaques sous régime normal avaient un risque augmenté de fausses couches spontanées (15 versus 6 %), de diminution de fertilité (1,9 versus 2,5 naissances) et de petit poids de naissance [18]. Les troubles disparaîtraient après environ un an de RSG bien suivi y compris pour le sur-risque de prématurité et de retard de croissance [12, 19]. Dans une étude de cohorte en population, les femmes atteintes de MC avaient une fertilité globale identique à la population féminine générale [20]. Dans une étude de cohorte incluant 211 nouveau-nés, il a été retrouvé un risque trois fois plus élevé de retard de croissance intra-utérin parmi les enfants nés de mères avec MC non diagnostiquée comparés aux contrôles [21].

Les patientes atteintes de MC non traitées présentent des taux d'homocystéine significativement plus élevés et des taux de folates significativement plus bas [10]. Toutefois, aucune étude

n'a mis en évidence de majoration du risque de malformation fœtale, notamment à l'égard des anomalies de fermeture du tube neural.

Traitement

Dans la MC, le régime sans gluten représente le seul et unique traitement de la pathologie (encadré 6.2). Il doit être strict et poursuivi à vie. Le RSG permet la régression des symptômes digestifs cliniques en quelques semaines, la réparation de la muqueuse intestinale en 12 à 24 mois (ou parfois plus), mais aussi la régression de certaines manifestations extradigestives telles que la déminéralisation osseuse ou la cytolysé hépatique [4, 5]. Le RSG permet de prévenir l'apparition de complications osseuses (ostéopénie/ostéoporose), de complications malignes (cancers digestifs et lymphomes)

ENCADRÉ 6.2.

Les règles générales du régime sans gluten

- Respect strict conduisant à éviter tout écart volontaire.
- Régime à vie, dans l'état actuel des connaissances sur la maladie cœliaque.
- Éviction de tous les produits alimentaires dérivés des 4 céréales contenant du gluten que sont le blé, le seigle, l'orge et l'avoine : pâtes, ravioli, cannelloni, gnocchi, boulgour, couscous, chapelure, semoule, pains de toutes sortes, pain d'épices, biscuits, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, quiche, pizza, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce, bière.
- Lecture avisée de l'étiquetage des denrées alimentaires pour en connaître les ingrédients et reconnaître ceux qui contiennent du gluten. À faire à chaque achat, même pour un produit acheté régulièrement (composition modifiable à tout moment par le fabricant).
- Consultation avec un(e) diététicien(ne) expérimenté(e) indispensable dès le diagnostic et pendant le suivi pour une information claire et précise.
- Adhésion à une association de malades recommandée (en France : AFDIAG).
- Certains médicaments peuvent contenir du gluten (amidon de blé dans l'excipient); signaler l'intolérance au gluten à chaque prescription médicamenteuse.

et d'autres maladies auto-immunes (hépatites auto-immunes, thyroïdite, etc.) [4, 5]. Ainsi, il permet aux malades cœliaques d'avoir une espérance de vie normale, alors que ceux ne suivant pas ce régime ont une mortalité significativement supérieure à celle de la population générale.

En pratique, le RSG consiste à supprimer les quatre céréales contenant du gluten et tout aliment fabriqué à partir de ces dernières (pain, pâtes, pizzas, tartes, gâteaux et autres pâtisseries, etc.). Il faut savoir que le gluten est aussi présent dans la composition de beaucoup de produits et préparations alimentaires industriels. Le RSG est un régime contraignant, difficile à suivre en collectivité ou au restaurant et on estime qu'il serait mal suivi dans 50 % des cas. Des médicaments peuvent contenir du gluten de par leurs excipients (amidon de blé).

L'explication du RSG et de ses pièges est réalisée au mieux par une diététicienne expérimentée connaissant parfaitement le RSG mais aussi les étiquetages alimentaires. L'adhésion à l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) peut être un soutien important [3].

Les produits diététiques sans gluten ayant un numéro d'agrément peuvent être partiellement remboursés et sont identifiés par une vignette avec un code-barres. La prise en charge n'est possible que pour les MC prouvées histologiquement par la présence d'une atrophie villositaire. La MC est prise en charge en ALD non exonérante (à 65 %). Cependant, elle est parfois acceptée par certains médecins-conseils des caisses de Sécurité sociale au titre de l'ALD « Hors Liste » (à 100 %).

Suivi en post-partum

Suivi de l'enfant

Le risque pour un enfant dont l'un des parents est un malade cœliaque est supérieur à celui de la population générale (10 % en cas d'apparentés du premier degré atteints). Une étude américaine de 2005 a montré que l'âge d'introduction du gluten était important [22] : chez des enfants prédisposés, le risque de déclarer la maladie était cinq fois plus important si le gluten était introduit avant l'âge de 4 mois, mais le risque était aussi augmenté s'il était introduit trop tard, au-delà de l'âge de 7 mois.

L'allaitement maternel semble également avoir un effet protecteur : lorsqu'on introduit le gluten chez des enfants qui sont encore sous allaitement maternel, la probabilité de déclencher une intolérance au gluten est diminuée [23].

Ainsi, en termes de prévention, on peut recommander aux femmes atteintes de MC d'introduire le gluten dans l'alimentation de leur nourrisson entre 4 et 7 mois et, si possible, alors qu'ils sont encore sous allaitement maternel. À noter que ceci est aussi valable si c'est le père qui est atteint de la MC.

Suivi de la mère

Il n'y a pas de suivi particulier en relation avec la MC et la mère doit continuer à respecter strictement le RSG. À ce jour, il n'existe pas de recommandation en faveur du dépistage de la MC chez les patientes asymptomatiques sans antécédent familial de MC et ayant donné naissance à un enfant avec retard de croissance [24].

Références

- [1] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1731–43.
- [2] Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269 : 582–90.
- [3] Fayet L, Guex E, Bouteloup C. Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutr Clin Metab* 2011; 25 : 196–8.
- [4] Lepers S, Cougnoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *Rev Med Intern* 2004; 25 : 22–34.
- [5] Malamut G, Cellier C. Place et bilan de la maladie coeliaque. *Hepato Gastro* 2012; 19 : 597–606.
- [6] Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations : a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1) : S57–67.
- [7] Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is celiac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354 : 647–8.
- [8] Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime. Janvier 2007, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_493808/synthese-maladie-coeliaque.
- [9] Olen O, Montgomery SM, Ekbom A, Bollgren I, Ludvigsson JF. Urinary tract infections in pregnant women with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 : 186–93.
- [10] Benammar A, Sermondade N, Faure C, Dupont C, Cedrin-Durnerin I, Sifer C, et al. Nutrition et fausses couches spontanées : une revue de la littérature. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40 : 162–9.
- [11] Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16 : 5810–4.
- [12] Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46 : 332–5.
- [13] Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. *Lancet* 2000; 356 : 399–400.
- [14] Eliakim R, Sherer D. Celiac disease : fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51 : 3–7.
- [15] Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction : a review. *J Reprod Med* 2010; 55 : 3–8.
- [16] Khashan AS, Kenny LC, McNamee R, Mortensen PB, Pedersen MG, McCarthy FP, et al. Undiagnosed celiac disease in a father does not influence birthweight and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24 : 363–9.
- [17] Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Steegers EA, Willemsen SP, Hofman A, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology* 2013; 144 : 726–35.
- [18] Ciacci C, Cirillo M, Auremma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 : 718–22.
- [19] Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth : a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25 : 528–34.
- [20] Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128 : 849–55.
- [21] Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease : a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 : 2435–40.
- [22] Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293 : 2343–51.
- [23] Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75 : 914–21.
- [24] Pope R, Sheiner E. Celiac disease during pregnancy : to screen or not to screen? *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279 : 1–3.

6.4. Obésité au cours de la grossesse

P. Deruelle, M. Pigeyre, A. Vambergue

Points clés

- L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- L'obésité est un facteur indépendant de complications fœtales et maternelles au cours de la grossesse.
- Il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC, le risque d'apparition d'un diabète gestationnel et l'incidence de la macrosomie fœtale.
- L'obésité augmente par un facteur 2 à 5 le risque de survenue d'une thrombose veineuse et le risque de complications du post-partum.

L'obésité

L'obésité, un enjeu de santé publique

L'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale incitant l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à désigner cette situation comme une importante menace de santé. L'indice de masse corporelle (poids/taille²) permet de définir le surpoids à partir de 25 kg/m^2 et l'obésité à partir de 30 kg/m^2 (tableau 6.3). En France, la corpulence des femmes

Tableau 6.3. Classification selon l'IMC.

Indice de masse corporelle	Classe de poids
19 à $24,9 \text{ kg/m}^2$	Poids normal
25 à $29,9 \text{ kg/m}^2$	Surpoids
30 à $34,9 \text{ kg/m}^2$	Obésité de classe I
35 à $39,9 \text{ kg/m}^2$	Obésité de classe II
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	Obésité de classe III

et des hommes a nettement augmenté depuis 1981 avec une accélération depuis les années 1990 (figure 6.3). En 2012, l'enquête ObEpi-Roche montrait que 15 % des Français étaient obèses et 32,3 % en surpoids [1]. Les grands changements comportementaux et environnementaux observés depuis 30 ans sont sans doute à l'origine de cette ascension exponentielle de l'obésité, notamment du fait de l'augmentation des apports nutritionnels et de la diminution des dépenses énergétiques. Sur la base des données déclaratives d'ObEpi [1] et d'un rythme d'évolution de la prévalence de 4 à 5 % par an, la France pourrait compter 25 % d'obèses en 2018 et près de 30 % d'obèses en 2020, ce qui justifie la mobilisation des pouvoirs publics et des professionnels de santé au travers du Plan Nutrition Santé.

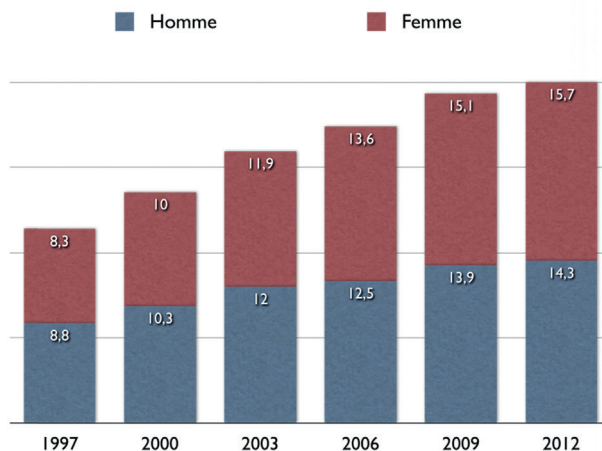


Figure 6.3. Évolution des taux d'obésité chez l'homme et chez la femme en France depuis 1997 [1].

Des inégalités territoriales et sociales

De grandes différences géographiques sont observées en France, la prévalence de l'obésité la plus forte se situant dans le Nord et l'Est du pays, tandis que la plus faible se situe en Île-de-France et dans la zone méditerranéenne. Le Nord-Pas-de-Calais est la région la plus touchée, comptant en effet 21,8 % de personnes obèses contre 14,4 % en Île-de-France [1].

Hommes et femmes ne sont pas égaux devant l'obésité. En 2012, l'obésité touchait plus les femmes (15,7 %) que les hommes (14,3 %) (figure 6.3) contrairement au surpoids, plus fréquent chez les hommes (38,8 % versus 26,3 %) [1]. Dans la population féminine, outre une progression plus rapide (+89,2 % versus +62,5 %), une plus forte prévalence des obésités sévères (classe II ; 3,7 % versus 2,5 %) et massives (classe III, 1,6 % versus 0,6 %) est observée. Enfin, depuis, 1992 la corpulence moyenne des femmes augmente, quel que soit l'âge, et plus fortement chez les jeunes générations, pouvant faire craindre une accentuation du phénomène dans les années futures.

Grossesse et obésité, une association à risque

L'obésité concernant de plus en plus de femmes jeunes, la période de grossesse est particulièrement touchée. Pendant la grossesse, la prévalence de l'obésité est estimée entre 6 et 25 %. La prévalence croissante de l'obésité amène les obstétriciens et les anesthésistes réanimateurs qui exercent dans les maternités, à faire face de plus en plus fréquemment à des parturientes qui présentent une obésité. Ce problème est préoccupant car il est clairement démontré que l'obésité est un facteur indépendant de complications fœtales et maternelles au cours de cette période [2].

Avant la conception

Influence de l'obésité sur la conception

Le surpoids et l'obésité chez la femme diminuent la fertilité et augmentent le risque d'avortement spontané précoce [3, 4]. Les mécanismes qui expliquent ces perturbations sont multifactoriels, complexes

et imparfaitement compris. L'obésité – en particulier lorsqu'elle prédomine au niveau abdominal – est associée à un déséquilibre des fonctions hormonales neuroendocrines et ovariennes induisant une hyperandrogénie relative et fonctionnelle, à l'origine de troubles du cycle menstruel (aménorrhées, cycles irréguliers) et de cycles anovulatoires [4]. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme générés par l'obésité pourraient participer au moins en partie à ces déséquilibres hormonaux. Ce lien entre hyperandrogénie et obésité via l'hyperinsulinisme est particulièrement démontré en cas de syndrome des ovaires polykystiques, qui est classiquement associé à une hyperandrogénie et à une infertilité. Une perte de poids et un meilleur contrôle de l'hyperinsulinisme permettent par ailleurs de favoriser l'ovulation et d'augmenter la fertilité chez ces patientes [5]. Ainsi, en cas d'infertilité ou de désir de grossesse chez une patiente obèse, l'amaigrissement peut permettre de favoriser la fertilité.

Favoriser la perte de poids antéconceptionnelle

Avant la grossesse, favoriser la perte de poids permet d'améliorer la fertilité et de réduire le risque de survenue de complications liées à l'obésité au cours de la grossesse. Une perte de 5 kg diminue le risque de diabète gestationnel lors de la grossesse suivante (0,66, 95 % CI 0,43–0,99). À l'inverse, un gain de plus de 5 kg augmente ce risque (1,47, 95 % CI 1,05–2,04) [6]. Les stratégies permettant de réduire le poids des patientes obèses incluent des règles hygiéno-diététiques et l'introduction d'une activité physique régulière et peuvent aller jusqu'à une prise en charge chirurgicale bariatrique. Ces stratégies sont complexes et nécessitent une équipe pluridisciplinaire spécialisée (médecin nutritionniste, diététicien, psychologue) et dépassent le cadre strict de la prise en charge gynéco-obstétricale.

Risques et conséquences de l'obésité sur la grossesse

Complications maternelles au cours de la grossesse (tableau 6.4)

Hypertension artérielle gravidique

En dehors de la grossesse, l'hypertension artérielle fait partie des complications rencontrées

Tableau 6.4. Complications maternelles au cours de la grossesse en lien avec l'obésité [9, 10].

Type de complications	Risque par rapport à la population générale
Diabète gestationnel	$\times 3 \approx 4$
Hypertension artérielle gravidique	$\times 2 \approx 3$
Pré-éclampsie	$\times 3$
Risque thrombo-embolique	$\times 2 \approx 5$
Terme dépassé	$\times 1,5$
Déclenchements : – Échecs de déclenchement	$\times 2,5$ $\times 1,75$
Césarienne	$\times 2 \approx 3$
Complications du post-partum : – Anémie – Infections urinaires – Abscesses de paroi – Risque thrombo-embolique	$\times 1,5 \approx 5$

habituellement chez le sujet obèse. Au cours de la grossesse, il a été clairement démontré que l'obésité est un facteur de risque indépendant de survenue d'une HTA gravidique ou d'une pré-éclampsie, ($\times 2 \text{ à } 3$) [7]. Une dysfonction endothéliale due à l'insulinorésistance et un effet direct de l'obésité sur l'implantation pourraient expliquer la survenue de ces complications traduisant un phénomène d'insuffisance placentaire. En revanche, il n'existe pas de lien entre obésité et survenue d'un retard de croissance intra-utérin après exclusion des facteurs confondants tels que l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie [8].

Diabète gestationnel

De façon physiologique, chez toutes les femmes enceintes il existe une tendance à l'insulinorésistance à partir du 2^e trimestre de la grossesse. L'existence d'un hyperinsulinisme avec insulinorésistance en cas d'obésité favorise ainsi la survenue d'un diabète gestationnel (DG) [9]. Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque d'apparition d'un DG. En cas de surpoids, le risque relatif est de 1,7 alors qu'il est de 3,6 en cas d'obésité en comparaison à des patientes de poids normal [9].

Tableau 6.5. Complications fœtales et néonatales en lien avec l'obésité [9, 49, 50].

Type de complications	Risque par rapport à la population générale
Malformations	$\times 1,2 \approx 4$
Macrosomie	$\times 2 \approx 4$
Dystocie des épaules	$\times 2$
Retard de croissance intra-utérin	Pas de lien après exclusion des facteurs confondants (HTA)
Mortalité in utero et périnatale	$\times 2 \approx 3$
Difficultés d'alimentation/d'allaitement	$\times 2 \approx 3$
Transfert en unité de réanimation	$\times 2 \approx 3$

Complications thrombo-emboliques

La grossesse est caractérisée par une diminution de la fibrinolyse et une augmentation des facteurs de coagulation à l'origine d'un état procoagulant. L'obésité augmente par un facteur 2 à 5 le risque de survenue d'une thrombose veineuse en favorisant la stase veineuses, en augmentant la viscosité sanguine et l'activation de la coagulation et en générant un état pro-inflammatoire source de dysfonction endothéliale [10].

Complications fœtales et néonatales au cours de la grossesse (tableau 6.5)

Malformations congénitales

En cas d'obésité, il existe un taux plus élevé de malformations congénitales, en particulier la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural est augmentée [11]. Cet excès de risque est indépendant des facteurs nutritionnels tels que l'apport en folates et, dans cette population particulière, la quantité de folates permettant une supplémentation efficace est discutée. Certains auteurs suggèrent de donner une supplémentation de type risque élevé car les doses les plus faibles semblent moins efficaces dans

cette population [12]. Le risque d'omphalocèle, d'anomalie cardiaque et de syndrome polymalformatif est également accru en cas d'obésité maternelle [11]. Le risque accru de DG et l'obésité ont un rôle combiné dans la genèse de ces anomalies malformatives. En effet, Moore et al. ont montré que les patientes avec un diabète ont un risque plus important de malformation comparé à des patientes non diabétiques. Les patientes obèses avec un diabète prégestationnel présentaient un risque de malformation trois fois plus important que les patientes diabétiques de poids normal [13].

Macrosomie

La grossesse chez la femme obèse s'accompagne d'un taux élevé de macrosomie fœtale, indépendamment de la notion de DG. Le risque de macrosomie dépend d'une part du poids antérieur [7, 9] et d'autre part de la prise de poids au cours de la grossesse [14]. Il existe une relation linéaire entre l'IMC avant la grossesse et l'incidence de la macrosomie [14]. Une prise de poids de plus de 14 kg chez des patientes obèses multiplie par 2 à 3 fois le risque d'avoir un enfant macrosome. Cette augmentation de l'incidence de macrosomie chez les patientes obèses s'observe indépendamment de la notion de diabète

gestationnel [8, 15–17]. Les mécanismes de cette association entre obésité et macrosomie sont mal connus. La combinaison d'un flux énergétique vers le fœtus et d'un hyperinsulinisme fœtal pourrait expliquer ce haut taux de macrosomie chez les enfants de mères obèses non diabétiques.

À plus long terme, les enfants nés de mères obèses ont 3 à 4 fois plus de risque d'être obèses à leur tour que des enfants nés de mère de poids normal et ce, très tôt dans l'enfance, en particulier lorsqu'ils sont nés macrosomes [18]. Ces éléments participent au cercle vicieux de l'obésité familiale (figure 6.4).

Mortalité fœtale et néonatale

L'obésité maternelle est associée à un risque accru de mort in utero et de décès néonatal précoce [19]. Dans une étude réalisée entre 1987 et 1996, à partir du registre de naissance national suédois, le risque de mort in utero (MIU) était doublé chez les patientes présentant un IMC = 30 [20]. Dans cette étude, le risque diminue lorsque les complications obstétricales plus fréquentes associées à l'obésité et que nous avons rapportées plus haut (diabète gestationnel, pré-éclampsie) ne sont pas présentes. Cependant, Nohr et al. montrent dans une étude portant sur une large

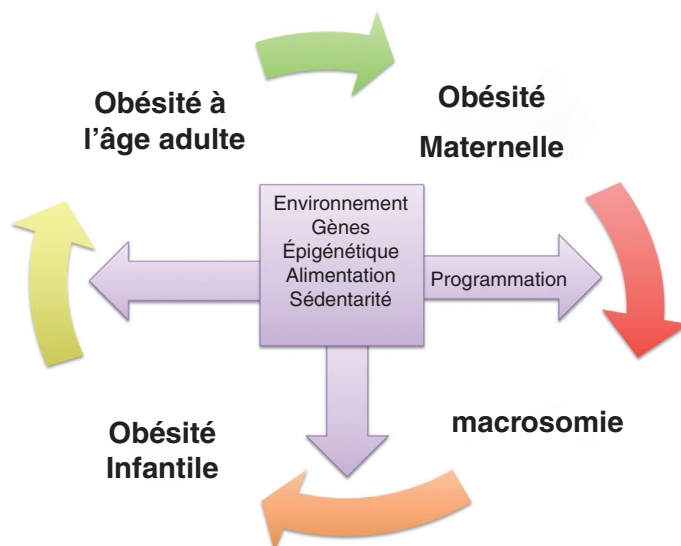


Figure 6.4. Cercle vicieux de l'obésité [18].

cohorte de 54 505 patientes que l'augmentation des MIU chez les patientes obèses n'est pas expliquée par les pathologies induites par l'obésité au cours de la grossesse, ni par la prise de poids au cours de la grossesse, mais fréquemment par une dysfonction placentaire [21]. Les patientes obèses indemnes de pathologies peuvent présenter des anomalies métaboliques et vasculaires similaires à celles rencontrées chez les patientes présentant une pré-éclampsie [22]. L'obésité est en effet fortement associée à une hyperlipidémie qui, par mécanisme direct ou indirect, endommage les cellules endothéliales provoquant une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire, contribuant au processus de pré-éclampsie. L'hyperlipidémie pourrait en outre, par le biais d'une réduction de la sécrétion de prostacyclines et d'une augmentation de la sécrétion de thromboxane, accroître le risque de thrombose placentaire et diminuer la perfusion placentaire [23]. Ce risque pourrait être potentialisé lorsqu'il existe une insulino-résistance provoquant une diminution de la fibrinolyse [24]. Ainsi, Nohr et al. ont montré que l'obésité est associée à 5 fois plus de MIU [21], associée à des lésions histologiques de dysfonction placentaire par comparaison aux patientes de poids normal. Une prévalence plus importante de retards de croissance est également rapportée en cas de MIU d'étiologie inconnue chez les patientes obèses [25, 26]. Le mécanisme ne peut se limiter à ce seul facteur mais pourrait mettre en jeu plusieurs éléments : augmentation des complications vasculaires maternelles avec dysfonction endothéliale et anomalies de placentation, inadéquation des besoins fœtaux aux apports maternels en cas de macrosomie et augmentation du taux de malformation congénitales. Il est également possible qu'une moins bonne perception des mouvements fœtaux entraîne de plus grandes difficultés de surveillance.

Le taux d'admission en unités de soins intensifs des nouveau-nés de mère obèse est deux fois plus important comparé aux patientes de poids normal. En cas d'obésité morbide, ce risque est multiplié par 5 [17]. Des difficultés d'alimentation plus importantes, le recours plus fréquent à un incubateur, l'existence de traumatismes néonataux et un transfert systématique pour surveillance en cas de diabète maternel peuvent expliquer cette augmentation [27].

Obésité et risques à l'accouchement

Déroulement du travail et de l'accouchement

Le dépassement de terme est plus fréquent chez les patientes obèses [14]. Les taux de déclenchement sont également accrus avec un nombre d'échec plus important que chez les patientes de poids normal [9]. La durée du travail est allongée, ce qui peut expliquer une utilisation plus fréquente de l'ocytocine [14]. Le recours à une extraction instrumentale est également plus fréquent et le risque de dystocie des épaules est multiplié par 2 à 3, augmentant le risque de traumatisme néonatal, en particulier de fracture, de plexus brachial obstétrical ou d'anoxie périnatale [10].

Ces données associées au nombre accru de complications maternelles, à l'augmentation de la macrosomie et aux conditions anatomiques particulières de la femme obèse (« capitonnage » pelvien par le tissu adipeux), peuvent expliquer l'augmentation d'incidence des césariennes chez les patientes obèses [14]. Les conditions techniques de réalisation de ces césariennes sont plus difficiles et il a été démontré que le délai incision-naissance ainsi que la durée opératoire étaient allongés et que les pertes sanguines > 1000 mL, les infections de paroi et les endométrites étaient plus fréquentes chez ces patientes [9]. Une prise de poids excessive durant la grossesse augmente encore ce risque de césarienne. En effet, il a été montré que le taux de césarienne était deux fois plus important chez les patientes obèses avec prise de poids excessive comparée à celles qui avaient une prise de poids considérée comme normale. De plus, il ne faut pas négliger les difficultés anesthésiques plus importantes aussi bien les techniques locorégionales (plus grand nombre de ponction et plus d'échecs) que pour l'anesthésie générale (difficultés d'intubation).

Quelle prise en charge de la patiente obèse au cours de la grossesse ?

Dépistage du diabète gestationnel

Au cours de la grossesse, la surveillance obstétricale visera à dépister au plus tôt la survenue des complications. Un diabète devra être recherché

dès le 1^{er} trimestre de la grossesse par une glycémie à jeun dès la première consultation. Si la glycémie à jeun est $\geq 1,26$ g/L, il s'agira d'un diabète de type II méconnu. Le seuil pour le diabète gestationnel est à 0,92 g/L (5,1 mmol/L). Si la glycémie est normale au 1^{er} trimestre, une nouvelle recherche d'un diabète gestationnel sera effectuée au terme habituel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée par un HGPO avec 75 g de glucose [28].

Dépistage des malformations par l'échographie

Les examens échographiques rechercheront l'existence d'éventuelles malformations. Il existe d'évidentes difficultés plus importantes à la visualisation des structures anatomiques, en particulier du cœur, du diaphragme et des reins. Augmenter la durée de l'examen ou une réalisation plus tardive n'améliore pas la sensibilité [29]. Il est plutôt recommandé de répéter l'examen, en particulier pour les structures cardiaques [30]. De même, l'utilisation de la sonde vaginale placée au niveau de l'ombilic peut permettre d'améliorer la vision de l'organe en regard en comparaison à la sonde abdominale.

Contrôler la prise de poids au cours de la grossesse

The Institut of Medicine (IOM) a proposé des recommandations de prise de poids en fonction de l'IMC afin d'optimiser le déroulement de la grossesse. Pour un IMC entre 20 et 25 kg/m², la prise de poids (PDP) doit être comprise entre 11 et 16 kg. Lorsque l'IMC ≥ 30 kg/m², la PDP recommandée est entre 5 et 9 kg. Lorsque la prise de poids est excessive et dépasse ces valeurs, le risque de complication augmente et cela favorise le maintien voire l'aggravation de l'obésité à long terme [31].

L'IOM recommande également que la prise de poids ne devrait pas être inférieure à 5 kg chez les patientes obèses, dans la mesure où une prise de poids inférieure à cette valeur pourrait être plus souvent associée à un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'à une élévation du risque de prématurité. Néanmoins, cette association n'a jamais été démontrée, en particulier chez les patientes présentant une obésité massive. Ainsi, il serait

même possible d'autoriser une perte de poids au cours de la grossesse sans augmenter le risque de retard de croissance. Plusieurs études [26, 32–34] montrent qu'une prise de poids inférieure à 6 kg n'est pas associée à une augmentation significative de retard de croissance mais diminue le taux de macrosomie ainsi que le risque d'autres complications : césariennes [26, 33, 35], pré-éclampsie [33, 35], prématurité [36–38]. À partir de ces constatations, plusieurs auteurs proposent même une prise de poids très modérée voire une perte de poids avec des variations comprises entre –4,9 kg et 4,9 kg [32, 33], Oken et al. ciblant –8 kg comme la variation de poids où la prévalence de macrosomie, retard de croissance et rétention pondérale en postpartum est la plus faible [37, 38]. De plus, une prise de poids inférieure aux recommandations ou une perte de poids pourrait permettre à certaines patientes de changer de classe d'obésité comme le rapportent Nohr et al. [26]. Ces auteurs notent que 33 % des patientes obèses de classes II et III dont la prise de poids est inférieure à 10 kg changent de classe d'IMC (lorsque celui-ci est mesuré 6 mois après la grossesse) pour accéder alors à la classe I d'obésité.

Le contrôle de la prise de poids est difficile chez la femme enceinte obèse au cours de la grossesse avec des résultats contradictoires selon les modalités d'intervention utilisées. Seuls les programmes les plus intensifs – prise en charge interventionnelle comportementale et multiple – semblent permettre un bon contrôle de la prise de poids au cours de la grossesse [39, 40]. Ils s'avèrent cependant coûteux et difficiles à mettre à une large échelle. Une méta-analyse récente a conclu que les règles hygiéno-diététiques peuvent réduire la prise de poids au cours de la grossesse chez des femmes enceintes avec obésité ou surpoids avec une légère supériorité de la prise en charge nutritionnelle par rapport à l'activité physique [41]. L'accompagnement pendant la grossesse par des médecins nutritionnistes et des diététiciens permet d'améliorer la qualité de l'alimentation [42]. L'activité physique pendant la grossesse semble plus difficile à mettre en œuvre. En effet, l'activité physique est souvent perçue négativement pendant la grossesse par les professionnels comme les femmes enceintes. Pourtant, la pratique raisonnable d'une activité physique pendant la grossesse n'est pas dangereuse voire apporte un réel béné-

fice [43–48]. De plus, l'activité physique diminue naturellement avec l'avancée de la grossesse et l'augmentation de volume et du poids de l'utérus qui diminue la mobilisation. Actuellement, nous manquons de données pour pouvoir indiquer aux patientes la meilleure prise en charge possible.

Au cours du post-partum

Un risque accru de complications

Que la naissance ait eu lieu par voie vaginale ou par césarienne, il existe un risque accru de complications du post-partum. La fréquence des hémorragies du post-partum est augmentée, contribuant avec l'augmentation du taux de césarienne à un risque d'anémie plus important [9]. Les complications infectieuses sont également majorées : les patientes obèses présentent plus d'infections urinaires, d'infection vaginales et d'abcès de paroi [9]. Enfin, le post-partum représente une période à risque de complications thrombo-emboliques, en particulier en cas de naissance par césarienne.

Prise en charge dans le post-partum

Il n'existe pas de prise en charge particulière du post-partum liée à l'obésité. Toute situation à risque d'événement thrombo-embolique (césarienne, antécédent personnel voire familial) justifie d'une prévention par héparine de bas poids moléculaire. Les facteurs de risque surajoutés tels que l'âge, la multiparité, une insuffisance veineuse sévère ou un thrombophilie congénitale doivent être intégrés.

Le choix de la contraception devrait tenir compte, outre de l'allaitement, des facteurs de risque vasculaire associés. L'existence d'une hypertension artérielle ou d'une dyslipidémie devra orienter vers une contraception sans impact cardiovasculaire.

En cas de diabète gestationnel, une recherche d'un diabète de type II devra être effectuée lors de la visite post-natale au minimum par une glycémie à jeun, au mieux par une hyperglycémie provoquée par voie orale [28].

Les modifications d'hygiène de vie (activité physique et alimentation équilibrée) doivent être idéalement poursuivies mais l'on sait les grandes difficultés de mise en œuvre de ces programmes préventifs et d'éducation thérapeutique au long cours.

Références

- [1] Eschwege E, Charles M, Basdevant A. ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids. Roche, 2012.
- [2] Deruelle P. Obésité et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* Feb; 39 : 100-5.
- [3] Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79 : 1136–40.
- [4] Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9 : 359–72.
- [5] Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 : 883–96.
- [6] Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004; 15 : 733–7.
- [7] Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 : 239–44.
- [8] Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 : 1091–7.
- [9] Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome : a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 : 1175–82.
- [10] Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106 : 1357–64.
- [11] Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111 : 1152–8.
- [12] Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275 : 1089–92.
- [13] Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Folate intake and the risk of neural tube defects : an estimation of dose-response. *Epidemiology* 2003; 14 : 200–5.

- [14] Johnson JW, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 : 353–70 discussion, 70–2.
- [15] Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001; 91 : 436–40.
- [16] Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103 : 219–24.
- [17] Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73 : 101–7.
- [18] Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity : an evolutionary-developmental perspective. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(Suppl 7) : S62–71.
- [19] Cnattingius S, Taube A. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76,761 postterm pregnancies in Sweden, 1982–1991; a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 : 582–3.
- [20] Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 : 463–9.
- [21] Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death : a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005; 106 : 250–9.
- [22] Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 4231–7.
- [23] Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83 : 357–61.
- [24] Lindahl B, Asplund K, Eliasson M, Evrin PE. Insulin resistance syndrome and fibrinolytic activity : the northern Sweden MONICA study. *Int J Epidemiol* 1996; 25 : 291–9.
- [25] Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005; 112 : 403–8.
- [26] Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 : 1750–9.
- [27] Ramachenderan J, Bradford J, McLean M. Maternal obesity and pregnancy complications : a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48 : 228–35.
- [28] Texte des recommandations. *J Gynécol Obstét Biol Repro* 2010; 39(8, Suppl 2) : S338–42.
- [29] Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE. Maternal obesity : a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76 : 339–42.
- [30] Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women : should we repeat the examination? *J Ultrasound Med* 2005; 24 : 1205–9, quiz 10–1.
- [31] Mannan M, Doi SA, Mamun AA. Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity : a bias-adjusted meta-analysis. *Nutr Rev* 2011; 71 : 343–52.
- [32] Bunker JP, Hinkley D, McDermott WV. Surgical innovation and its evaluation. *Science* 1978; 200 : 937–41.
- [33] Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women : how much is enough? *Obstet Gynecol* 2007; 110 : 752–8.
- [34] Margerison Zilko CE, Rehkopf D, Abrams B. Association of maternal gestational weight gain with short- and long-term maternal and child health outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 : 574, e1–8.
- [35] Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93 : 269–74.
- [36] Bodnar LM, Siega-Riz AM, Simhan HN, Himes KP, Abrams B. Severe obesity, gestational weight gain, and adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 : 1642–8.
- [37] Oken E. Excess gestational weight gain amplifies risks among obese mothers. *Epidemiology* 2009; 20 : 82–3.
- [38] Oken E, Kleinman KP, Belfort MB, Hammit JK, Gillman MW. Associations of gestational weight gain with short- and longer-term maternal and child health outcomes. *Am J Epidemiol* 2009; 170 : 173–80.
- [39] Claesson IM, Sydsjö G, Brynhildsen J, Cedergren M, Jeppsson A, Nyström F, et al. Weight gain restriction for obese pregnant women : a case-control intervention study. *BJOG* 2008; 115 : 44–50.
- [40] Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity : pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev* 2008; 9 : 140–50.
- [41] Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes : meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012; 344 : e2088.
- [42] Guelinckx I, Devlieger R, Mullie P, Vansant G. Effect of lifestyle intervention on dietary habits, physical activity, and gestational weight gain in obese pregnant women : a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 : 373–80.
- [43] Bonen A, Campagna P, Gilchrist L, Young DC, Beresford P. Substrate and endocrine responses during exercise at selected stages of pregnancy. *J Appl Physiol* 1992; 73 : 134–42, 1985.
- [44] Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Physical and glycemic responses of women with

- gestational diabetes to a moderately intense exercise program. *Diabetes Educ* 1990; 16 : 309–12.
- [45] Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 : 754–6.
- [46] Kennelly MM, Geary M, McCaffrey N, McLoughlin P, Staines A, McKenna P. Exercise-related changes in umbilical and uterine artery waveforms as assessed by Doppler ultrasound scans. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 : 661–6.
- [47] Larsson L, Lindqvist PG. Low-impact exercise during pregnancy—a study of safety. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 : 34–8.
- [48] Spinnewijn WE, Lotgering FK, Struijk PC, Wallenburg HC. Fetal heart rate and uterine contractility during maternal exercise at term. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 43–8.

6.5. Urgences chirurgicales pendant la grossesse hors urgences gynécologiques

G. Tuyeras, S. Msika

Points clés

- L'urgence chirurgicale met en jeu le pronostic vital maternel et fœtal.
- Si nécessaire l'échographie abdominale et l'IRM doivent être préférés aux autres examens.
- Le choix de la voie d'abord dépend de la pathologie, du terme et de l'expérience du chirurgien.
- La grossesse pourrait favoriser les occlusions de l'intestin grêle après bypass gastrique.

Au même titre que le reste de la population, les femmes enceintes peuvent être confrontées à une pathologie abdominale aiguë et certaines d'entre elles devront subir une intervention chirurgicale en urgence. Ce contexte revêt un caractère particulier pour plusieurs raisons : tout d'abord l'urgence chirurgicale met en jeu le pronostic vital maternel et fœtal ; mais de plus, les modifications anatomiques et physiologiques peuvent masquer la symptomatologie compliquant parfois le diagnostic précis. Ainsi, la prise en charge thérapeutique (anesthésie et geste chirurgical) devra être adaptée à cet état physiologique. Enfin, les examens morphologiques disponibles habituellement devront être utilisés avec parcimonie sans pour autant retarder le diagnostic et compromettre la survie de la patiente et de son fœtus.

Épidémiologie

Selon la littérature, on estime qu'environ 0,12 % [1] à 2 % des femmes enceintes subissent une intervention chirurgicale au cours de leur grossesse. Dans la plupart des cas, il s'agit de causes d'origine digestive comme une appendicite (0,05 à 0,13 %) [2, 3], une cholécystite lithiasique (0,05 à 0,08 %) [4] ou plus rarement des causes traumatiques. Nous ne parlerons pas, dans ce chapitre, des causes gynécologiques qu'il conviendra bien sûr d'éliminer selon la symptomatologie (torsion d'annexes, grossesse extra-utérine, complication des fibromes, etc.).

Problématique liée au diagnostic radiologique

La plupart des pathologies chirurgicales nécessitent un diagnostic morphologique apporté par un examen d'imagerie médicale. En cas de grossesse, il se pose souvent la question du risque pour le fœtus (fausse couche, malformation, retard mental, cancer radio-induit). Il faut rappeler que selon les conclusions des sociétés savantes internationales, le risque fœtal n'apparaît qu'à partir d'une dose supérieure à 150 mGy. Il est négligeable en dessous d'une dose inférieure à 50 mGy et minime pour une dose inférieure à 100 mGy [5, 6, 7]. Comme précisé dans le

Tableau 6.6. Dose de radiations reçues par une patiente au cours d'un examen (en mGy).

0	0	Ultrasons, imagerie par résonance magnétique
I	< 1	Radiographie pulmonaire, radiographie standard des membres
II	1–5	Urographie intraveineuse, radiographie standard du bassin, du rachis lombaire, scintigraphie du squelette, tomodensitométrie du crâne et du cou
III	5–10	Tomodensitométrie du thorax ou de l'abdomen, scintigraphie myocardique, TEP au FDG
IV	> 10	Certaines explorations en médecine nucléaire ou en TDM, certaines procédures en radiologie interventionnelle

tableau 6.6, la totalité des examens radiologiques n'atteint jamais ces doses maximales. En conclusion et en accord avec les recommandations du Collège américain de gynécologie et d'obstétrique [7], l'échographie abdominale et l'IRM doivent être préférés aux autres examens. En cas d'incertitude diagnostique ou en l'absence d'accès à une IRM, il est possible de réaliser un scanner après information des risques auprès de la patiente (risque théorique non démontré dans la littérature pour les doses habituelles de cet examen). L'injection de produit de contraste iodé est possible si elle permet de préciser le diagnostic. En aucun cas, la grossesse est un argument pour différer ou contre-indiquer un examen radiologique à visée diagnostique.

Problématique liée à l'anesthésie

L'anesthésie d'une femme enceinte représente une situation à risque qui nécessite une connaissance des modifications physiologiques de la grossesse. La majorité d'entre elles sont liées à des causes anatomiques et hormonales. Sur le plan cardiovasculaire, il existe une augmentation du débit cardiaque occasionné par une accélération de la fréquence cardiaque et une baisse des résistances périphériques. À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée (SA), la position décubitus dorsal strict peut entraîner une compression cave responsable d'une labilité tensionnelle et d'un risque d'hypoxie fœtale (syndrome de compression cave). Sur le plan respiratoire, il apparaît à partir du 2^e trimestre une augmentation de la fréquence respiratoire ainsi qu'une augmentation de la consumma-

tion en oxygène. De plus, il existe fréquemment un œdème des voies aériennes supérieures qui peut rendre l'intubation difficile. Sur le plan hématologique, il apparaît une anémie de dilution par augmentation de la volémie ainsi qu'une hypercoagulabilité médiée par l'imprégnation hormonale. Sur le plan digestif, les modifications morphologiques et l'imprégnation en progestatifs entraînent l'apparition fréquente d'un reflux gastro-œsophagien incite qui à réaliser une procédure d'induction à estomac plein [8, 9].

Une pathologie non urgente doit être retardée après l'accouchement. Lorsque l'intervention doit se réaliser pendant la grossesse pour des raisons de risque évolutif à court terme, il faut privilégier le 2^e trimestre de grossesse, période pendant laquelle le risque de fausse couche spontanée et de toxicité fœtale est le plus bas. Dans la situation d'une pathologie exposant à un risque vital immédiat, une intervention reste réalisable quel que soit le terme [10].

Concernant le risque de toxicité fœtal et l'effet tératogène des produits d'anesthésie, plusieurs études rétrospectives ont été menées sur des effectifs importants et n'ont jamais pu mettre en évidence d'élévation du risque de malformation fœtal quel que soit l'âge gestationnel [11, 12, 13].

Synthèse

- Aucun produit d'anesthésie utilisé aux doses classiques n'entraîne de risque tératogène.
- En cas d'intervention en urgence différée, il faut privilégier le 2^e trimestre de grossesse.
- Une intervention urgente doit être réalisée sans délais en cas de risque vital immédiat.

- À partir de 20 SA, il convient d'adapter la procédure d'anesthésie :
 - positionnement en décubitus latéral gauche pour prévenir la compression cave,
 - administration d'antiacides,
 - préoxygénation (soit 3 minutes en ventilation calme au volume),
 - induction en séquence rapide (estomac plein),
 - adaptation des doses au poids actuel de la patiente.

Problématique liée à la chirurgie

Une fois l'indication chirurgicale posée, le choix de la voie d'abord se discute, il dépend de la pathologie, du terme et de l'expérience du chirurgien. Quel que soit le terme, une laparoscopie à visée diagnostique et thérapeutique est possible [14, 15]. Dans ce cas, le pneumopéritoine doit être créé de préférence selon la technique « open coelioscopie », il se positionne en s'adaptant à la hauteur de l'utérus et la pression d'insufflation doit être minimale (10 à 12 mmHg) [16]. À partir de 26 SA, la laparoscopie peut être rendue difficile par la taille de l'utérus et ainsi nécessiter une conversion en laparotomie guidée par le repérage coelioscopique. L'utilisation de la coelioscopie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de complications par rapport à la laparotomie, au contraire elle permet une convalescence et un retour à domicile rapide [17, 18].

Synthèse

- Chez la femme enceinte, quel que soit le terme, la laparoscopie est possible.
- Elle devient plus difficile à partir de la 26 SA.
- La création du pneumopéritoine doit se réaliser préférentiellement par « open coelioscopie ».
- La pression intra-abdominale ne doit pas dépasser 12 mmHg.

Indications principales

Appendicite aiguë

L'appendicite est la cause la plus fréquente d'urgence chirurgicale pendant la grossesse, elle touche 0,05 à 0,13 % des femmes enceintes [2, 3].

Elle se révèle fréquemment à un stade plus avancé pour plusieurs raisons : difficulté diagnostique car l'imprégnation hormonale atténue les signes d'irritation péritonéale comme la défense abdominale et la contracture, de même les signes associés tels que les vomissements et les nausées sont souvent confondus avec les symptômes classiques liés à la grossesse. Il existe également des modifications anatomiques ; en effet, avec l'avancement du terme, l'appendice est repoussé vers le haut et la droite. Le traitement par coelioscopie est possible en rapport avec la fréquente gravité de la présentation, le risque de mort fœtale reste élevé (environ 10 %) [19].

Pathologie lithiasique

Pendant la grossesse, l'imprégnation hormonale est responsable d'une augmentation de la saturation biliaire en cholestérol et d'une diminution de la motricité vésiculaire, ces deux facteurs augmentent le risque de formation de calculs biliaires. La prévalence de la lithiase biliaire au cours de la grossesse est de 3,5 %. Une complication de la lithiase biliaire survient au cours de 0,05 à 0,8 % des grossesses. Selon les recommandations publiées par la Société française de gastro-entérologie (SNFGE) [20], plusieurs situations sont possibles.

- En cas de simple colique hépatique au cours de la grossesse une attitude conservatrice est recommandée. Lorsque les crises de colique hépatique se répètent régulièrement ou même que la douleur ne disparaît jamais complètement on peut considérer qu'il s'agit de prodrome avant une complication probable (cholécystite, migration lithiasique ou pancréatite), et l'attitude peut être plus chirurgicale.
- En cas de cholécystite aiguë au cours de la grossesse, le traitement chirurgical ne semble pas associé à plus de complications que le traitement médical ; il prévient un risque élevé de ré-hospitalisation pour récurrence symptomatique. L'intervention chirurgicale se justifie donc quel que soit le terme.
- En cas de lithiase de la VBP (voie biliaire principale), un traitement endoscopique peut être réalisé dans un centre expert, proche d'une

maternité de niveau III, la décision du geste doit être collégiale, notamment avec l'avis des obstétriciens. Notre attitude actuelle est de proposer à distance de l'épisode de migration, une échoendoscopie associée ou non à une sphinctérotomie en fonction des constatations échoendoscopiques, ce geste est ensuite immédiatement suivi d'une cholécystectomie afin d'éviter une autre récurrence.

- En cas de pancréatite aiguë lithiasique, la prise en charge reste la même que en dehors de la grossesse, elle sera suivie d'une cholécystectomie dans un délai en rapport avec la gravité de la pancréatite.

Occlusion

C'est la troisième cause d'urgence chirurgicale chez la femme enceinte (1/2 500 à 3 500) [21]. Les causes sont superposables à celles en dehors de la grossesse et il ne semble pas exister de facteur de risque surajouté. Dans cette situation, le diagnostic et la prise en charge doivent être rapides sous peine d'entraîner un risque vital accru pour la mère et le fœtus. Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical, lorsqu'il est nécessaire, se réalise par laparotomie médiane.

Complications chirurgicales après chirurgie bariatrique

Le court-circuit ou bypass gastrique (BPG) est une intervention chirurgicale courante dans le traitement de l'obésité morbide. L'occlusion de l'intestin grêle est un problème bien connu après BPG [22]. Plusieurs causes sont décrites dans la littérature : les hernies internes (HI), les invaginations intestinales (IIA) et les volvulus. Le BPG est associé à un taux de 5 % d'occlusion dans certaines études [23]. L'incidence de la HI peut augmenter en cas de perte rapide de l'excès de poids. D'après notre expérience [24], la grossesse pourrait prédisposer à l'occlusion après BPG, deux facteurs pourraient contribuer à cette complication : l'imprégnation hormonale conduisant à une rétention d'eau, une réduction de la motilité intestinale et une augmentation de l'élasticité des tissus d'une part, d'autre part la modification de l'anatomie du fait de la croissance de l'utérus [25].

L'occlusion se produit souvent lors de la première grossesse après chirurgie et la plupart des cas se sont produits au cours des deux premières années après la chirurgie lorsque la perte de poids a été maximale.

Le diagnostic de l'occlusion est souvent difficile en raison de signes cliniques non spécifiques allant de la nausée, la douleur parfois subaiguë, à des signes de péritonite. Le vomissement est rare après RYGB (*roux-en-y gastric bypass*) car il n'y a pas grand réservoir d'accumuler les sécrétions et parce que la branche alimentaire est longue (généralement 1,50 m). Malgré les examens radiologiques (TDM injecté avec et sans ingestion de produit de contraste) [26, 27], l'occlusion peut être de diagnostic difficile; même le scanner peut être mis à défaut car la sensibilité pour le diagnostic ne dépasse pas 80 % [28]. Il doit être fait et analysé par des radiologues expérimentés et un chirurgien bariatrique pour augmenter la précision du diagnostic de hernie interne [29]. En cas de forte suspicion, ou si les patientes présentent des signes péritonéaux, l'évaluation radiologique ne doit pas retarder l'exploration abdominale. Deux cas de décès postopératoire maternel ont été rapportés dans la littérature [25, 30], chez des patientes dont l'intervention avait été différée.

Pour le traitement, la laparoscopie peut être réalisée, cependant, en cas de distension de l'intestin grêle, une laparotomie peut être préférée.

Le traitement d'urgence est basé sur la réduction avec ou sans résection intestinale selon la viabilité intestinale et la fermeture de tous les défauts de mésentériques en cas de IH.

Concernant les autres traitements chirurgicaux pour obésité morbide, les complications diffèrent selon la technique : sleeve gastrectomie, dérivation bilio-pancréatique, anneaux gastrique. Les anneaux, qui sont actuellement moins utilisés qu'il y a quelques années, peuvent se compliquer, notamment par migration nécessitant une intervention chirurgicale en urgence [31].

Risque fœtal

Le principal risque est la fausse couche (1^{er} et 2^e trimestres) et l'accouchement prématuré. Il est d'autant plus important que la pathologie causale est sévère (près de 10 % de mort fœtale en cas d'appendicite compliquée).

Une surveillance cardiaque fœtale doit être effectuée avant et après l'opération (niveau III, catégorie B) [32]. Une consultation obstétricale peut être obtenue en pré- et/ou postopératoire, mais en cas d'urgence de l'intervention chirurgicale ne doit pas être retardée (niveau III, catégorie B) [32].

Conclusion

- L'urgence chirurgicale pendant la grossesse est une situation fréquente qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire.
- La symptomatologie est souvent trompeuse et il ne faut pas hésiter à faire appel à un examen radiologique.
- La prise en charge chirurgicale peut se faire en cœlioscopie ou en laparotomie.
- L'anesthésie doit être adaptée à la situation et doit respecter quelques règles précises.
- Certaines pathologies ne peuvent être différées comme l'appendicite, la cholécystite, la migration lithiasique et les occlusions.
- D'autres peuvent être programmées de préférence pendant le 2^e trimestre de grossesse comme les coliques hépatiques répétitives.
- Le risque de mort fœtal dépend de la gravité de la pathologie causale et du terme.

Références

- [1] Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190 : 467-73.
- [2] Kirshtein B, Perry ZH, Avinoach E, Mizrahi S, Lantberg L. Safety of laparoscopic appendectomy during pregnancy. *World J Surg* 2009; 33 : 475-80.
- [3] Guttman R, Goldman RD, Koren G. Appendicitis during pregnancy. *Can Fam Physician* 2004; 50 : 355-7.
- [4] Ko C. Biliary sludge and acute pancreatitis during pregnancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 : 53-7.
- [5] McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Regner DM, Brown DL, LeRoy AJ. Radiation exposure and pregnancy : when should we be concerned ? *Radiographics* 2007; 27 : 909-17.
- [6] http://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/documentation/Documents/guide_bon_usage_imagerie.pdf.
- [7] ACOG Committee Opinion. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995) *Obstet Gynecol* 2004; 104 : 647-51.
- [8] Mhuirreachtaigh RN, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18 : 60-6.
- [9] Benamou D. http://www.sfar.org/acta/dossier/2009/med_B978-2-8101-0173-3.c0036.html.
- [10] ACOG Opinion n°474. Nonobstetric surgery during pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 117 : 420.
- [11] Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy : a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 : 1178.
- [12] Czeizel AE, Pataki T, Rockenbauer M. Reproductive outcome after exposure to surgery under anesthesia during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261 : 193.
- [13] Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg* 2001; 18 : 409.
- [14] Machado NO, Grant CS. Laparoscopic appendectomy in all trimesters of pregnancy : an evidence based review. *Surg Endosc* 2008; 22 : 1917-27.
- [15] Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy : this statement was reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), September 2007. It was prepared by the SAGES Guidelines Committee. *Surg Endosc* 2008; 22 : 849-61.
- [16] Buser KB. Laparoscopic surgery in the pregnant patient : results and recommendations. *SJLS* 2009; 13 : 32-5.
- [17] Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy : a systematic review. *Int J Surg* 2008; 6 : 339-44.
- [18] Jackson H, Granger S, Price R. Diagnosis and treatment of surgical diseases during pregnancy : an evidence based review. *Surg Endosc* 2008; 22 : 1917-27.
- [19] McGory ML, Zingmon ML, Tillou A, Hiatt JR, Ko CY, Crier HM. Negative appendectomy in pregnant women associated with substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg* 2007; 205 : 534-40.
- [20] http://www.snfgc.org/01-Bibliotheque/0D-Pratiquescliniques/Reco_hors_HAS/lithiase_biliaire_long.pdf.
- [21] Sharp HT. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45 : 405-13.
- [22] Filip JE, Mattar SG, Bowers SP, et al. Internal hernia formation after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Am Surg* 2002; 68 : 640-3.
- [23] Garrard CL, Clements RH, Nanney L, et al. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999; 13 : 10-3.
- [24] Santulli P, Mandelbrot L, Facchiano E, Dussaux C, Ceccaldi PF, Ledoux S, et al. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies following gastric bypass surgery : a retrospective cohort study in a French referral centre. *Obes Surg* 2010; 20 : 1501-8.
- [25] Moore KA, Ouyang DW, Whang EE. Maternal and fetal deaths after gastric bypass surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2004; 351 : 721-2.
- [26] Higa KD, Ho T, Boone KB. Internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass : incidence, treatment and prevention. *Obes Surg* 2003; 13 : 350-4.

- [27] Esmailzadeh H, Powell W, Lourie D. Use of computed tomography in diagnosis of major postoperative gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am Surg* 2004; 70 : 964–6.
- [28] Kakarla N, Dailey C, Marino T, et al. Pregnancy after gastric bypass surgery and internal hernia formation. *Obstet Gynecol* 2005; 105 : 1195–8.
- [29] Ahmed AR, O'Malley W. Internal hernia with Roux loop obstruction during pregnancy after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2006; 16 : 1246–8.
- [30] Loar PV, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Kerwin AJ, Diaz J. Maternal death caused by midgut volvulus after bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 : 1748–9.
- [31] Facchiano E, Iannelli A, Santulli P, Mandelbrot L, Msika S. Pregnancy after laparoscopic bariatric surgery : comparative study of adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 : 429–33.
- [32] Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth : a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88 : 31–8.

PLAN DU CHAPITRE

Effets des traitements antiépileptiques

- Effets tératogènes
- Effets cognitifs

Effets de l'épilepsie sur la grossesse

Prise en charge de la grossesse chez l'épileptique

- Avant la grossesse, programmer la conception
- Pendant la grossesse : quel traitement antiépileptique, quelle surveillance ?
- Accouchement de la femme épileptique
- Post-partum et allaitement

Conclusion

Rappels sur la sclérose en plaques

Impact de la grossesse et du post-partum sur l'évolution de la sclérose en plaques

- Fréquence et gravité des poussées
- Prévention des poussées du post-partum
- Reprendre un traitement de fond

Impact de la SEP sur la grossesse et la périnatalité

Consultation préconceptionnelle

- Quand programmer l'arrêt de la contraception ?
- Choix médicamenteux dans la perspective d'une grossesse
- Fertilité
- Site de prise en charge obstétricale
- Aspects psychologiques

Conclusion

Épidémiologie, présentation clinique, facteurs de risque, étiologies

Pré-éclampsie/éclampsie : facteur de risque d'AVC et facteur confusionnel

- En cas de suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne
- En cas de suspicion d'AIC

Prise en charge de l'accident vasculaire cérébral pendant la grossesse

- Hémorragie sous-arachnoïdienne
- AVC hémorragiques intraparenchymateux
- AVC ischémique
- Thrombose veineuse cérébrale

Risques pour la mère et le fœtus

Conduite de l'accouchement

Surveillance du post-partum

Avis préconceptionnel

Quel délai autoriser entre la survenue d'un AVC et la mise en route d'une grossesse ?

La voie basse est-elle possible après un AVC ?

Conclusion

Définitions

Données physiopathologiques

Étiologie des lésions médullaires

Risques et conséquences de la grossesse sur la lésion médullaire

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus)

Avis préconceptionnel

Surveillance de la grossesse

Modalités d'accouchement

Surveillance en post-partum

Conclusion

Influence des hormones féminines sur la migraine

Déroulement de la grossesse chez les femmes migraineuses

Influence de la grossesse sur la maladie migraineuse

Céphalées de novo au cours de la grossesse ou en post-partum immédiat

- Différentes céphalées secondaires
- Conduite à tenir en cas de céphalée débutant au cours de la grossesse

Médicaments antalgiques et de la migraine chez la femme enceinte

- Traitements de la crise
 - Médicaments spécifiques
 - Antalgiques non spécifiques
 - Antivomitifs
- Traitements de fond
- Stratégie thérapeutique

Traitements antimigraux au cours de l'allaitement

Conclusion

7.1. Épilepsie et grossesse

F. Perrotin, B. de Toffol

Points clés

- L'intérêt d'un traitement doit être réévalué en début de grossesse. S'il est nécessaire, tenter de l'abaisser à la dose efficace la plus faible en réduisant au maximum le nombre de molécules.
- La posologie des antiépileptiques dès le 1^{er} trimestre doit être adaptée.
- Prescription préconceptionnelle d'acide folique à la dose de 5 mg/j.
- Une surveillance échographique est recommandée par un échographiste de référence.
- L'accouchement par voie naturelle est autorisé en prévoyant une analgésie locorégionale.
- Informer le pédiatre de la prise médicamenteuse.

En France, environ 3 000 grossesses par an concernent des femmes épileptiques et il ne s'agit donc plus d'une situation exceptionnelle. La survenue de crises pendant la grossesse est potentiellement dangereuse et doit être évitée, mais les antiépileptiques ont des effets tératogènes et neuro-développementaux. Toute femme épileptique sous traitement, en âge de procréer doit, de fait, être informée en amont de toute conception. Une collaboration étroite entre neurologues, obstétriciens, pédiatres et médecins de famille permet de délivrer une information adaptée qui est l'élément essentiel de la prise en charge. L'interruption brutale du traitement antiépileptique et la mauvaise observance représentent en effet les situations les plus à risque de complications. Les problèmes pratiques sont principalement liés à l'influence des traitements antiépileptiques sur la formation et le développement de l'enfant. Des données récentes permettent d'apprécier le risque tératogène et développemental en fonction de la molécule et de sa posologie. Les recommandations de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie peuvent se résumer en cinq points : informer en amont de la conception des différents risques, utiliser une monothérapie adaptée au syndrome épi-

leptique, prescrire à la dose efficace la plus faible possible, supplémenter en acide folique, et donner dans certains cas de la vitamine K à l'enfant après la naissance.

Effets des traitements antiépileptiques

Tous les antiépileptiques passent la barrière placentaire, toutefois, la tératogénicité des antiépileptiques et le risque cognitif de ces traitements sur les enfants exposés in utero doivent être révisés à la lumière des données récentes [1].

Effets tératogènes

De manière générale, le taux de malformations fœtales est doublé ou triplé chez les femmes épileptiques traitées par rapport à la population générale et peut être multiplié par 6 ou plus en cas de polythérapie antiépileptique, surtout si le valproate est associé [2]. L'existence d'antécédents familiaux de malformations congénitales est un facteur important à analyser car il multiplie par 4 le risque de malformations. Comme les effets tératogènes s'exercent durant le premier trimestre de la grossesse, une programmation et un diagnostic précoce de la grossesse sont souhaitables. Les malformations majeures les plus fréquentes, tous antiépileptiques confondus sont les malformations cardiaques et l'hypospadias, mais une grande variété d'anomalies peut se rencontrer. Les spinabifida sont plutôt observés lors de l'exposition au valproate et à la carbamazépine, les fentes labio-palatales avec la lamotrigine, le valproate et le phénobarbital. L'étude EURAP a rapporté les résultats de l'évaluation prospective de 4 540 grossesses chez des femmes traitées en monothérapie ayant donné naissance à 251 enfants porteurs de malformations congénitales majeures [3]. Le potentiel tératogène est variable selon la molécule utilisée et, pour une molécule donnée, dépend largement de la dose prescrite (tableau 7.1).

Tableau 7.1. Taux de malformations observées chez des enfants âgés de 1 an issus de mères traitées par un antiépileptique en monothérapie, en fonction de la molécule et de la dose.

Molécule et dosage/j	Nombre de femmes exposées (N)	Taux de malformations majeures observées à l'âge de 1 an
Lamotrigine < 300 mg	836	2 %
Valproate < 700 mg	431	5,6 %
Valproate > 1 500 mg	99	24,2 %
Carbamazépine < 400 mg	148	3,4 %
Carbamazépine > 1 000 mg	207	8,7 %
Phénobarbital > 150 mg	51	13,7 %

(D'après Tomson et al., 2011 [7].)

Tableau 7.2. Étude NEAD.

Molécule prise par la mère	CBZ (N = 73)	LTG (N = 84)	PHT (N = 48)	VPA (N = 53)
QI de l'enfant estimé à l'âge de 3 ans	98 (95–102)	101 (98–104)	99 (94–104)	92 (88–97)

(D'après Meador et al., 2009.)

Le nombre le plus faible de malformations (2 %), identique à celui des femmes non épileptiques non traitées est observé avec une dose de lamotrigine inférieure à 300 mg/j, le plus élevé (24,2 %) est observé avec une dose de valproate supérieure à 1 500 mg/j.

Une autre manière très parlante d'exposer les résultats consiste à comparer le risque d'une molécule donnée par rapport à une dose faible de lamotrigine (<300 mg/j). Une dose de valproate > 1 500 mg/j comporte 16 fois plus de risque de malformations, une dose < 700 mg/j de valproate 2,8 fois plus, une dose > 400 mg/j de lamotrigine, 2,2. Ces données récentes conduisent à éviter l'exposition au valproate même à faible dose lors de la grossesse et à utiliser la dose la plus faible possible d'un médicament actif. Dans ce travail, la comparaison des 1 358 femmes prenant de l'acide folique selon les recommandations en vigueur aux 2 519 femmes ne le prenant pas montre une augmentation significative du risque chez les femmes traitées (OR 1,4 [intervalle de confiance 95 % : 1,02–1,82] $p = 0,035$). La pertinence de la supplémentation systématique en acide folique en amont de la conception est donc posée. L'acide folique ne réduit pas le risque de spina bifida chez les femmes exposées au valproate. Les données scientifiques (registres prospectifs) concernant les nouvelles

molécules sont moins nombreuses mais régulièrement mises à jour sur un site spécifique que le lecteur est invité à consulter (<http://www.lecrat.org/>). Les données concernant le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont à ce jour considérées comme rassurantes pendant la grossesse.

Effets cognitifs

Les effets tératogènes ne sont pas les seuls effets délétères des antiépileptiques qui peuvent générer des retards cognitifs et plus généralement des troubles du développement chez l'enfant exposé pendant la grossesse. L'étude NEAD [4], qui a évalué l'état cognitif des enfants nés de mère épileptique traitée en monothérapie par l'un des quatre antiépileptiques suivants (carbamazépine [CBZ], valproate [VPA], phénytoïne [PHT], lamotrigine [LTG]) est résumée dans le [tableau 7.2](#).

La prise de valproate par la mère réduit le QI de son enfant de 9 points en moyenne par rapport à la prise des trois autres antiépileptiques ($p < 0,04$). Une évaluation prospective des effets développementaux des antiépileptiques est en cours pour les nouvelles molécules. Les données concernant le lévétiracetam à l'âge de 1 an sont rassurantes. Un délai suffisant pour évaluer adéquatement les troubles cognitifs et

les troubles psychiatriques (autisme, troubles envahissants du développement) est cependant nécessaire et la prudence s'impose en l'absence de données objectives.

Effets de l'épilepsie sur la grossesse

Les conséquences possibles de l'épilepsie sur l'évolution de la grossesse sont essentiellement le fait des crises tonico-cloniques généralisées lorsqu'elles existent. Pour les autres types de crises, il ne semble pas exister de risque fœtal. Les effets sur la grossesse sont de deux types :

- des complications traumatiques en lien avec la chute maternelle (rupture prématurée des membranes, décollement placentaire, hémorragie intracrânienne fœtale, MFIU) ;
- une hypoxie et/ou une acidose lactique maternelle et fœtale pouvant être responsables d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Une étude prospective multicentrique européenne portant sur 1956 grossesses [5] a évalué le degré de contrôle des crises et la morbi/mortalité materno-fœtale au cours de la grossesse. Cinquante-huit pour cent des femmes, tous syndromes confondus, n'ont eu aucune crise. Un tiers des femmes ont eu une fréquence des crises qui a augmenté. Le risque de crise est plus élevé en cas de polythérapie (l'épilepsie est plus grave) ou en cas d'épilepsie partielle par comparaison avec l'épilepsie généralisée. Trente-six états de mal entraînant un cas de mort fœtale, mais aucun décès maternel, ont été observés. Ces résultats sont rassurants et conduisent à ne pas exagérer le risque d'une crise au cours de la grossesse. La récurrence des crises est observée 9 fois plus souvent au moment ou au décours immédiat de l'accouchement. L'évaluation du risque de complications obstétricales, une absence de crises pendant au moins 9 mois avant le début de la grossesse permettent de prédire un bon contrôle de l'épilepsie pendant la grossesse (84–92 %). Il n'y a pas d'augmentation significative du risque de césarienne, de pré-éclampsie, de saignements ou d'accouchement prématuré, sauf chez les femmes par ailleurs fumeuses.

Prise en charge de la grossesse chez l'épileptique

Avant la grossesse, programmer la conception

La grossesse doit être programmée car elle nécessite non seulement une bonne hygiène de vie mais aussi une adaptation du traitement. La polythérapie est le facteur de risque de malformations le plus important. Il convient en antéconceptionnel de réévaluer l'indication du traitement. En pratique, en l'absence de crises depuis plus de 2 ans, la question de la simplification du traitement voire de son arrêt doit être posée à partir de l'évaluation du degré d'activité de l'épilepsie. Quand la poursuite du traitement est nécessaire, une monothérapie doit être utilisée, en veillant à adapter le choix de la molécule en fonction de son efficacité présumée dans le syndrome épileptique. La dose efficace la plus faible possible doit être recherchée empiriquement. Quand il est possible, le dosage de l'antiépileptique permettant de déterminer le taux efficace le plus bas avant la grossesse peut servir de référence et permettre d'ajuster ensuite plus facilement le traitement en cas de récurrence des crises. Dans certains syndromes pour lesquels l'évolution et le risque de récurrence des crises sont connus, ou encore quand il n'existe que des crises partielles simples ou des crises strictement nocturnes, il est parfois possible d'interrompre transitoirement le traitement jusqu'à la fin de la période d'embryogenèse. Les décisions se prennent au cas par cas. Les mesures hygiéniques générales ont un rôle qui ne doit pas être sous-estimé. Un bon sommeil, l'évitement des toxiques (alcool, tabac), un repos de bonne qualité réduisent la probabilité de récurrence des crises. Une grossesse programmée est plus facile à surveiller.

Entre l'arrêt d'un traitement et le début d'une grossesse, un délai d'un an peut être proposé afin d'une part de diminuer les doses mais aussi de s'assurer de la bonne tolérance de cette diminution ou arrêt. La prescription préconceptionnelle d'acide folique à la dose de 5 mg/j pourrait réduire le risque de malformations congénitales et reste toujours recommandée, mais cette attitude est aujourd'hui discutée.

Pendant la grossesse : quel traitement antiépileptique, quelle surveillance ?

Une grossesse chez une femme épileptique doit être considérée comme « à risques » et suivie comme telle par un spécialiste en gynécologie obstétrique. Le rythme de la surveillance, en l'absence de complication, peut rester mensuelle. L'avis du neurologue est surtout important en début de grossesse, pour d'éventuels ajustements du traitement antiépileptique et en fin de grossesse en perspective de l'accouchement.

Une fois la grossesse constatée, les modifications du traitement antiépileptique doivent être envisagées avec prudence. Cependant, le traitement doit tant que faire se peut consister en une monothérapie, à faibles doses, sous forme retard. Le choix de la molécule est fonction des données de tératogénicité et de la forme d'épilepsie présentée par la patiente. Certains traitements pour des épilepsies difficiles à traiter ne peuvent être modifiés. L'acide valproïque est le plus tératogène des antiépileptiques. Si une adaptation est possible, le choix se portera sur la molécule actuellement décrite comme la moins tératogène : la lamotrigine.

Un *monitoring* des taux plasmatiques des antiépileptiques est utile pendant la grossesse, surtout pour la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le levetiracetam et la carbamazépine. Les données sur l'allaitement se résument aux connaissances sur le degré de passage des antiépileptiques dans le lait : la lamotrigine, le levetiracetam et le topiramate passent en grande quantité dans le lait, la carbamazépine, le valproate et le phénobarbital passent peu [6].

Des échographies, réalisées par un échographe référent (échographies diagnostiques), sont préconisées à intervalles réguliers :

- dès la grossesse connue pour en confirmer l'évolutivité et préciser l'âge gestationnel ;
- à 12–14 semaines d'aménorrhée (SA) pour la mesure de la clarté nucale (trisomie 21) mais aussi pour dépister le risque d'anomalie de fermeture du tube neural par la recherche de la clarté intracrânébrale ou la mesure du rapport BIP/DAT [7] ;
- à 17–18 SA pour affirmer ou infirmer les anomalies de fermeture du tube neural ;

- à 22–26 SA pour la morphologie fœtale détaillée centrée en particulier sur le dépistage des malformations cardiaques et labio-palatines ;
- à 30–32 SA pour la vérification de la croissance et de la morphologie fœtale.

Accouchement de la femme épileptique

Cinq pour cent des femmes enceintes épileptiques ont une ou plusieurs crises soit au cours du travail ou au décours de la délivrance, ce qui incite préventivement à médicaliser cette étape en collaboration étroite avec l'équipe obstétricale et les néonatalogues [8]. L'accouchement peut se dérouler selon le mode habituel et les indications de césariennes ne seront basées que sur les données obstétricales. L'utilisation d'ocytocine ou des prostaglandines pour le déclenchement du travail ne sont pas contre-indiquées. Il n'y a pas, non plus, de contre-indication à la réalisation d'une péridurale. Au contraire, une prise en charge efficace de la douleur minimise le risque de crises pendant le travail. Il importe que le pédiatre soit informé de la prise médicamenteuse maternelle afin d'accueillir l'enfant dans les meilleures conditions (vitamine K, syndrome de sevrage).

Post-partum et allaitement

Si la dose d'antiépileptique a été adaptée en début de grossesse, la posologie initiale doit être réinstaurée. L'allaitement est envisagé en fonction des molécules utilisées, de leur concentration dans le lait maternel et de leur impact sur l'enfant. Un avis spécialisé est recommandé, cette possibilité doit être anticipée pendant la grossesse afin de permettre à la patiente de se projeter dans cette période souvent source d'angoisse. En outre, la grossesse suivante devant bénéficier d'une programmation toute aussi attentive, la patiente sera conseillée sur les différents modes contraceptifs en fonction du traitement antiépileptique administré. Pour les patientes dont le traitement comporte un ou plusieurs antiépileptiques inducteurs enzymatiques (tableau 7.3), le stérilet reste le moyen le plus sûr.

Tableau 7.3. Antiépileptiques inducteurs enzymatiques et non inducteurs enzymatiques.

	DCI	Nom commercial
Inducteurs enzymatiques pouvant compromettre l'efficacité de la contraception orale	Carbamazépine	Tégréto [®]
	Phénytoïne	Dilantin [®]
	Phénobarbital mysoline	Primidone [®]
	Oxcarbazépine aux doses > 1200 mg/j	Trileptal [®]
	Topiramate aux doses > 200 mg/j	Topamax [®]
Inducteurs enzymatiques ne compromettant pas l'efficacité de la contraception orale	Gabapentine	Neurontin [®]
	Lamotrigine	Lamictal [®]
	Valproate	Dépakine [®]

A retenir

- Anticiper les modalités d'allaitement en requérant un avis spécialisé pendant la grossesse.
- Favoriser la reprise d'une contraception adaptée au type et au nombre des antiépileptiques.

Conclusion

Les antiépileptiques pour lesquels les données de tératogénicité et d'évaluation du développement sont les plus robustes concernent la lamotrigine (< 300 mg/j) et la carbamazépine (400 mg/j) qui sont des médicaments pouvant être utilisés sans augmentation du risque. L'information personnalisée de la future mère est l'aspect le plus important de la question. Les données disponibles incitent à être globalement rassurant quand une grossesse est programmée et suivie selon les recommandations internationales en vigueur.

Références

- [1] Harden C, Hopp J, Ting T, Pennell P, French J, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : I. Obstetrical complications and change in seizure frequency : Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1229–36.
- [2] Harden C, Meador K, Pennell P, Hauser W, Gronseth G, French J, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. Teratogenesis and perinatal outcomes : Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1237–46.
- [3] Harden C, Pennell P, Koppel B, Hovinga C, Gidal B, Meador K, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding : Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1247–55.
- [4] The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006 ; 66 : 353–60.
- [5] Kälviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006 ; 67(Suppl 4) : S59–63.
- [6] Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations : a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997 ; 38 : 981–90.
- [7] Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin FA. Biparietal/Transverse Abdominal Diameter (BPD/TAD) Ratio ≤ 1 : a potential hint for open spinabifida at 11–13 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 [Epubahead of print].
- [8] Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell D, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1597–605.

7.2. Sclérose en plaques et grossesse

M. Dommergues, S. Vukusic

Points clés

- La sclérose en plaque ne contre-indique pas la grossesse, l'accouchement par les voies naturelles, la pratique d'une anesthésie loco-régionale, et n'a pas d'impact négatif direct sur la santé des nouveau-nés.
- La grossesse doit être anticipée par une consultation préconceptionnelle neurologique et obstétricale, notamment en raison des enjeux du traitement de fond de la maladie, et de leur toxicité potentielle pour le fœtus.
- La grossesse n'aggrave pas la maladie. Les poussées sont en moyenne moins fréquentes pendant la grossesse et plus fréquente dans le post-partum, mais au total l'évolution de la maladie n'est pas influencée par la grossesse.
- Le choix du mode d'allaitement doit être anticipé en prenant en compte la nécessité de reprise de traitements de fond et la fatigabilité de la patiente.

La sclérose en plaques (SEP) touche chaque année 2 à 3 000 nouvelles personnes en France, âgées en moyenne de 30 ans et dont deux tiers sont des femmes. Le gynécologue-obstétricien, le médecin généraliste ou le neurologue sont donc fréquemment confrontés à un projet de grossesse chez une jeune femme présentant une SEP. La situation est très différente selon l'allure évolutive de la maladie. Le plus souvent, la patiente n'a présenté que quelques poussées entièrement régressives et ne prend pas de traitement. Les enjeux sont alors très peu différents de ceux d'une grossesse dans la population générale. À l'autre extrême du spectre de gravité de la maladie, la jeune femme peut être lourdement handicapée au plan neurologique, malgré des traitements médicamenteux, indispensables mais pour lesquels le recul manque en cours de grossesse. Entre ces deux extrêmes, la SEP pose principalement la question de la gestion des traitements et de la conduite à tenir en cas de poussée de la maladie.

Rappels sur la sclérose en plaques

Comme toutes les personnes atteintes de maladies chroniques, les femmes présentant une SEP ont beaucoup d'informations pertinentes à délivrer sur leur maladie. Lors d'un premier contact, l'écoute du non spécialiste est fondamentale pour préciser l'histoire de la maladie, les premiers symptômes étant souvent peu spécifiques en cas d'atteinte monofocale. La répétition dans le temps de troubles neurologiques régressifs et leur dissémination dans des zones différentes du système nerveux central conduisent finalement au diagnostic, généralement par le biais d'une IRM mettant en évidence des lésions de démyélinisation. La sclérose en plaques est en effet une affection neurologique auto-immune, inflammatoire et démyélinisante, évoluant par poussées plus ou moins régressives, dont la survenue n'est pas prévisible. Les poussées peuvent être de toutes sortes : sensitives (paresthésie, hypoesthésie, douleurs de la face), visuelles (diplopie, baisse de l'acuité visuelle, douleur oculaire, nystagmus), atteinte de l'équilibre (ataxie, vertiges, etc.), motrices (troubles de la marche, déficit moteur, spasticité) ou sphinctériennes (urgences mictionnelles, pollakiurie, rétention, etc.). Des périodes de fatigue sont également possibles, au cours des poussées ou indépendamment. Chez certaines patientes, le diagnostic est posé après survenue de symptômes peu invalidants, comme des paresthésies ou une diplopie, régressives en quelques jours ou semaines. Chez d'autres au contraire, la maladie s'est révélée de façon dramatique, par des signes neurologiques ayant entraîné une perte de fonction majeure avec hospitalisation en urgence. La poussée est définie par l'apparition, la réapparition, ou l'aggravation, de symptômes et de signes neurologiques, durant au moins 24 heures, avec régression totale ou partielle. Par définition, deux poussées distinctes doivent débiter à plus de 30 jours d'intervalle.

Tableau 7.4. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques.

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic de SEP
≥ 2 poussées ; preuve clinique de ≥ 2 lésions ou d'une lésion avec une poussée précédente	Aucune, mais il est préférable de disposer d'un résultat d'IRM ou de ponction lombaire pour confirmer le diagnostic
≥ 2 poussées ; preuve clinique d'une lésions ou d'une lésion	Dissémination « dans l'espace » à l'IRM
1 poussée ; preuve clinique de ≥ 2 lésions	Dissémination « dans le temps » prouvée par IRM
1 poussée ; preuve clinique d'1 lésion	Dissémination dans le temps ou dans l'espace prouvée par IRM
Clinique évocatrice de forme progressive	1 an de progression (période définie prospectivement ou rétrospectivement), plus 2 au moins des 3 critères suivants : – dissémination dans l'espace à l'IRM au niveau cérébral, – dissémination dans l'espace à l'IRM au niveau médullaire, – bandes oligoclonales d'IgG ou élévation de l'index d'IgG à la ponction lombaire

(Classification simplifiée, d'après Polman et al., 2011[2].)

L'évolution de la maladie au cours de la vie est très diverse. On distingue schématiquement trois profils évolutifs :

- forme récurrente/rémittente (SEP-RR) : les poussées alternent avec des phases de rémission avec régression complète ou partielle des symptômes, mais sans aggravation entre les poussées ;
- forme progressive primaire (SEP-PP) : la maladie évolue progressivement, sans rémission, mais avec parfois une stabilisation ;
- forme secondairement progressive (SEP-SP) : après une phase rémittente, la maladie progresse de façon continue.

Les critères diagnostiques font l'objet d'un consensus, qui est régulièrement rediscuté [1, 2]. Les critères les plus récents sont ceux de McDonald 2010 (tableau 7.4).

Le traitement des poussées gênantes pour la patiente repose sur la corticothérapie intraveineuse à fortes doses, 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours selon la conférence de consensus sur la SEP de la HAS [3]. Les corticoïdes accélèrent la récupération par leur effet anti-inflammatoire, mais ne changent pas la récupération neurologique à moyen ou long terme.

Les traitements dits « de fond » ont pour objectif de diminuer la fréquence des poussées et de retarder la survenue de symptômes permanents invalidants. Les premiers médicaments avec une efficacité prouvée ont été les interférons bêta, disponibles en France à partir de 1996. Depuis, l'ar-

nal thérapeutique s'est beaucoup enrichi, et trois nouvelles molécules seront disponibles au cours de l'année 2014. Pour les molécules les plus récentes, les données sur la grossesse sont en général très insuffisantes dans l'espèce humaine (encadré 7.1).

Les traitements symptomatiques enfin ont pour objectif de diminuer des symptômes séquellaires (spasticité, douleurs, troubles sphinctériens, etc.) pour améliorer la qualité de vie.

Impact de la grossesse et du post-partum sur l'évolution de la sclérose en plaques

Fréquence et gravité des poussées

En 1998, l'étude PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) [4] a suivi prospectivement plus de 250 femmes dans 12 pays européens au cours de leur grossesse et dans les deux premières années suivant l'accouchement. La fréquence des poussées diminue au cours de la grossesse, augmente dans les 3 premiers mois après l'accouchement, mais le nombre total de poussée et leur gravité ne sont pas augmentés par la survenue d'une grossesse. Schématiquement, près d'une femme sur deux a eu une poussée dans l'année précédant la grossesse, une sur quatre pendant la grossesse, et une sur trois ou quatre dans les mois qui suivent l'accouchement [5].

Les traitements de fond de la SEP en 2014

Première ligne (peuvent être proposés d'emblée à tous les patients SEP-RR)

► Interférons bêta (Avonex®, Bétaféron®, Extavia®, Rebif®) : immunomodulateurs injectables, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, entre une et trois injections par semaine. Effets indésirables principaux : syndrome pseudo-grippal, syndrome dépressif, fatigue.

► Acétate de glatiramère (Copaxone®) : immunomodulateur injectable, par voie sous-cutanée, une fois par jour. Effets indésirables principaux : réactions cutanées, lipodystrophies.

► Diméthylfumarate (Tecfidera®) : immunomodulateur, par voie orale, deux prises par jour. Effets indésirables principaux : bouffées vasomotrices, troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées). Commercialisé en mars 2014.

► Térfinglunomide (Aubagio®) : immunosuppresseur, par voie orale, une fois par jour. Effets indésirables principaux : tératogénicité, troubles digestifs, diminution de la densité capillaire. Commercialisation à l'automne 2014.

Seconde ligne (peuvent être proposés en cas d'échec d'un traitement de première ligne ou d'emblée dans les formes sévères, pour les patients SEP-RR)

Sont plus efficaces que les traitements de première ligne, mais avec des risques plus importants :

► Natalizumab (Tysabri®) : anticorps monoclonal anti-molécules d'adhésion, empêchent les lymphocytes de se fixer à l'endothélium vasculaire pour pénétrer dans le système nerveux central. Immunosuppresseur, par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines, uniquement en milieu hospitalier spécialisé. Effets indésirables principaux : allergies, anticorps neutralisants, mais surtout leucoencéphalopathie multifocale progressive (encéphalite virale à JC virus) chez 3 patients traités sur 1 000 environ, après 2 ans de traitement.

► Fingolimod (Gilenya®) : module les récepteurs à la sphingosine 1-phosphate et bloque certains lymphocytes circulants au sein des ganglions lymphatiques. Immunosuppresseur, par voie orale, une fois par jour. Effets indésirables principaux : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire à la première prise (instauration en milieu hospitalier avec monitoring cardiaque pendant 6 heures), œdème maculaire, hypertension artérielle.

► Alemtuzumab (Lemtrada®) : anticorps monoclonal anti-CD52, entraîne une déplétion en certains lymphocytes T. Immunosuppresseur, par voie intraveineuse, une cure par an de 3 à 5 jours, uniquement en milieu hospitalier spécialisé. Effets indésirables principaux : syndrome de relargage cytokinique (fièvre importante), maladies auto-immunes (dysthyroïdies, purpura thrombopénique, néphropathies, etc.). Commercialisé à l'automne 2014.

Troisième ligne (ne sont proposés que dans les formes les formes les plus graves, quelles que soient leur forme clinique)

► Mitoxantrone (Elsép®, Novantrone®) : anthracycline, agent intercalant de l'ADN. Immunosuppresseur, par voie intraveineuse, une cure par mois, en milieu hospitalier spécialisé uniquement. Dose maximale cumulée à ne pas dépasser car cardiotoxicité dose-cumulative. Effets indésirables principaux : nausées, vomissements, augmentation du risque d'infections, aménorrhée secondaire le plus souvent transitoire, définitive chez plus de 10 % des patientes après 35 ans, cardiotoxicité aiguë ou chronique (surveillance de la fraction d'éjection du ventricule gauche), leucémie aiguë myéloblastique chez 1 à 2 patients sur 1 000, tératogène.

► Cyclophosphamide (Endoxan®) : agent alkylant. Immunosuppresseur, par voie intraveineuse, une cure tous les 1 à 3 mois, en milieu hospitalier. Effets indésirables principaux : nausées, vomissements, augmentation du risque d'infections, cystite hémorragique, tératogène.

Ces poussées peuvent être traitées, si cela est nécessaire, par corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse, pendant la grossesse mais aussi si la femme allaite, à condition de tirer le lait ou de décaler la tétée pendant la durée de la perfusion et dans les 4 à 6 heures qui suivent.

À plus long terme, les femmes ayant eu des enfants n'évoluent pas plus vite que les autres vers

le handicap [6]. Un biais de sélection est cependant possible, dans la mesure où les femmes dont la maladie est la moins évolutive pourraient être celles qui font le plus d'enfants.

L'allaitement n'entraîne pas d'augmentation du risque de poussée du post-partum. Un allaitement exclusif prolongé plus de 2 mois serait même associé à une moindre fréquence des poussées après

la grossesse [7]. Cela pourrait s'expliquer par un effet propre de l'allaitement, ou par le fait que les femmes les plus à risque, qui ont présenté au moins une poussée pendant la grossesse ou l'année précédente choisissent plus fréquemment de ne pas allaiter [4, 8, 9]. Dans le cadre de la SEP, le choix de la mère d'allaiter ou non doit être respecté, en prenant en compte des paramètres liés à la maladie, comme la fatigue, la nécessité de reprendre un traitement immuno-actif ou un traitement symptomatique.

La principale crainte après l'accouchement est la reprise évolutive, en particulier la poussée du post-partum.

Prévention des poussées du post-partum

La reprise systématique d'un traitement de fond dès l'accouchement ne permettrait probablement pas de prévenir cette poussée, en raison du délai de plusieurs semaines avant que le traitement ne soit efficace, en dehors peut-être du natalizumab. C'est pourquoi plusieurs pistes ont été explorées de traitements spécifiques de cette période de la vie :

- immunoglobulines intraveineuses : les résultats prometteurs d'une étude non randomisée israélienne [10] n'ont pas été confirmés par l'unique essai randomisé [11] ;
- corticoïdes intraveineux : la comparaison d'une cohorte de patientes traitées en ouvert, avec une cohorte historique non traitée, montre une réduction du risque de poussées dans le premier trimestre sous corticoïdes [12]. Cette piste thérapeutique est d'autant plus intéressante qu'elle peut être proposée à toutes les femmes, qu'elles aient décidé d'allaiter ou non ;
- les hormones sexuelles : il existe un parallèle entre les taux plasmatiques élevés au cours de la grossesse et la diminution de fréquence des poussées, et un effet inverse après l'accouchement. Par ailleurs, les études *in vitro* confirment les interactions entre hormones sexuelles et système immunitaire [13]. L'étude POPARTMUS [14] est un essai randomisé contre placebo, conduit en France et en Italie depuis 2005, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité sur la prévention des poussées du post-partum d'un traitement par progestérone et œstradiol pris dès le lendemain de l'accouchement et pendant

3 mois. Les résultats en sont malheureusement négatifs (communication personnelle de l'investigateur principal).

Reprendre un traitement de fond

Aucune étude ne permet de répondre à la question : « quand reprendre un traitement de fond » ? Le seul élément de certitude est que le traitement ne doit pas être proposé tant que la femme allaite. La décision est ensuite individuelle, fonction surtout de l'évolution de la maladie avant et au cours de la grossesse.

Impact de la SEP sur la grossesse et la périnatalité

En l'absence de séquelle invalidante, le suivi de la grossesse et le déroulement de l'accouchement chez une femme atteinte de SEP ne sont pas différents des autres femmes. La décision d'un accouchement par voie basse ou césarienne est obstétricale. Les efforts expulsifs ne sont pas contre-indiqués, même si une certaine fatigabilité peut conduire à une extraction instrumentale. Il n'y a pas de contre-indication à effectuer une anesthésie péridurale, dont la réalisation n'est pas associée à un risque accru de poussée d'après les études observationnelles disponibles.

La majorité des études est rassurante concernant le risque de retard de croissance ou de prématurité [15, 16, 17].

Dans des cas exceptionnels, la grossesse a lieu chez une femme déjà handicapée par la maladie. La sclérose en plaques peut alors avoir un impact négatif sur le déroulement de la grossesse. Une atteinte respiratoire, chez une patiente grabataire, peut aboutir à une mauvaise tolérance de l'augmentation de volume de l'abdomen, vers 32-34 semaines. Un retard de croissance est possible chez une femme très dénutrie. Les troubles urinaires doivent être pris en charge pour éviter une pyélonéphrite. Il est exceptionnel que la spasticité soit un obstacle à un accouchement par les voies naturelles. Les troubles neurologiques moteurs peuvent poser des problèmes pratiques pour le retour à la maison, limitant le champ d'action de la mère pour s'occuper de son enfant. Ces situations doivent être anticipées, en prépa-

rant les futures mères à réaliser les soins quotidiens à l'enfant, en impliquant le père, et des aides intra- ou extrafamiliales sans toutefois déposséder la mère de sa relation avec l'enfant, en aidant la famille dans ses démarches administratives, toujours difficiles dans le contexte de la naissance d'un enfant. L'accueil d'une femme handicapée à la maternité doit aussi être anticipé, non seulement en termes d'accessibilité des locaux, mais aussi et surtout en termes d'information de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale.

Consultation préconceptionnelle

Si la grossesse n'est plus déconseillée chez les femmes atteintes de SEP, il est cependant recommandé d'essayer de la programmer, dans un moment où la maladie est peu active et après avoir discuté de l'arrêt des traitements non indispensables, et du choix du site de naissance.

Quand programmer l'arrêt de la contraception ?

Si les poussées de SEP surviennent de manière aléatoire et imprévisible, il paraît raisonnable d'envisager une grossesse dans une période « calme » depuis au moins un an, ce qui permettra d'envisager l'arrêt d'un traitement de fond et augmentera les chances d'une grossesse tranquille sur le plan neurologique. Une analyse complémentaire de l'étude PRIMIS [9] a d'ailleurs montré que les principaux facteurs prédictifs associés à la survenue d'une poussée dans le post-partum étaient l'existence d'une poussée dans l'année précédente ou pendant la grossesse.

Choix médicamenteux dans la perspective d'une grossesse

De manière générale, l'arrêt des traitements doit être discuté pour des raisons de sécurité (tératogénicité potentielle ou effet sur le développement du fœtus) et en tenant compte de l'évolutivité de la maladie, amenant à discuter au cas par cas le rapport bénéfices/risques, en consultant si nécessaire un centre de pharmacovigilance pour disposer en temps réel de données à jour (www.lecrat.org).

On peut schématiser trois groupes de traitements de fond.

- Certains traitements sont à éviter. Leur tératogénicité est connue, chez l'animal comme chez l'Homme. Il s'agit de la plupart des immunosuppresseurs : mitoxantrone, cyclophosphamide, méthotrexate et mycophénolatemofétil. Il y a peu de données concernant l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte, mais les données chez l'animal montrent une toxicité sur la reproduction et le récepteur à la sphingosine 1-phosphate est impliqué dans l'angiogenèse. Quelques cas de malformations fœtales ont été rapportés chez des femmes exposées au cours des essais cliniques. Pour tous ces produits, il est souhaitable d'arrêter le traitement avant la conception, et si nécessaire de les relayer par une autre thérapeutique, suffisamment à l'avance pour s'assurer de l'efficacité du nouveau traitement.
- Pour d'autres médicaments, on dispose de données relativement rassurantes : c'est le cas des interférons bêta, de l'acétate de glatiramer et de l'azathioprine. Les bénéfices attendus du traitement sont à mettre en rapport avec un risque accru d'avortements spontanés dont l'éventualité reste discutée avec les interférons. Dans une étude italienne récente [18], comparant l'issue de 423 grossesses chez des patientes SEP, exposées ou non à un interféron bêta en début de grossesse, le risque de fausse couche spontanée n'était pas significativement augmenté. Les auteurs retrouvaient en revanche un risque un peu accru de prématurité et un poids de naissance plus faible du bébé. L'acétate de glatiramer reste officiellement déconseillé au cours de la grossesse. Les données des registres ne montrant pas de risque fœtal particulier, les usages se sont modifiés et le traitement est souvent maintenu jusqu'au diagnostic de grossesse. Enfin, pour l'azathioprine, des centaines d'observations de grossesses exposées, essentiellement chez des femmes transplantées ou porteuses de maladies auto-immunes, permettent d'écarter un risque malformatif. La suspension du traitement reste souhaitable si cela est possible, mais l'azathioprine est un traitement à envisager chez les femmes désireuses d'une grossesse au cours de maladies neurologiques justifiant d'un traitement immunosuppresseur.

Cette possibilité de maintenir un traitement jusqu'au début de la grossesse est un progrès dans la SEP, évitant à certaines femmes de rester des

mois voire des années sans traitement de fond, au risque de voir leur maladie évoluer.

- Un troisième groupe est constitué de médicaments pour lesquels très peu de données sont disponibles. C'est le cas du natalizumab. La prise de ce traitement peut être une option quand des poussées graves en cours de grossesse mettent en jeu les pronostics maternel et fœtal. Le médicament est retrouvé dans le sang fœtal et pourrait induire des anomalies hémato-logiques chez l'enfant [19].

L'arrêt de ce traitement en vue d'une grossesse pose des problèmes complexes, en raison d'un risque d'effet rebond [20].

Fertilité

La SEP ne diminue pas la fertilité des femmes, en dehors de la prise de certains traitements de fond, comme la mitoxantrone qui peut donner des aménorrhées transitoires et parfois définitives, en particulier au-delà de 35 ans. En cas d'hypofertilité du couple, les femmes atteintes de SEP peuvent recourir à différentes techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Des séries de cas rapportent une augmentation du risque de poussée dans les 2 ou 3 mois post-AMP [21]. Une étude française plus systématique, mais rétrospective [22], menée à partir des données du PMSI, confirme cette augmentation, en particulier après des protocoles utilisant des agonistes du Gn-RH et en cas d'échec de l'AMP. Cependant, ces données sont insuffisantes pour contre-indiquer l'AMP. Les mêmes conseils pourront être donnés que pour la grossesse quant à l'activité de la maladie ou aux traitements de fond [23].

Site de prise en charge obstétricale

Même si la SEP n'a généralement que peu d'interaction avec la grossesse, une bonne communication est nécessaire entre l'obstétricien, l'anesthésiste, le pédiatre d'une part, et le neurologue d'autre part. Cela garantit une bonne réactivité en cas de poussée de la maladie en cours de grossesse ou dans le post-partum immédiat, et une capacité de dialogue rassurante pour la patiente. L'équipe obstétricale doit être informée des enjeux neurologiques, et le neurologue conscient de la temporalité spécifique de la grossesse.

Aspects psychologiques

Le diagnostic de SEP est vécu par les patientes et leur entourage comme une menace à long terme sur la santé. Même si la grossesse n'aura pas d'effet délétère, la perception du risque pour la santé et l'autonomie que représente la maladie doit être prise en compte. Une consultation psychologique spécifique est parfois nécessaire en complément de l'accompagnement qui découle de l'écoute des professionnels somaticiens.

Conclusion

Il est aujourd'hui clairement établi que rien ne contre-indique a priori la grossesse chez une femme atteinte de SEP. Le moment de cette grossesse doit, dans la mesure du possible, être choisi pour discuter la poursuite ou non des traitements, dans le cadre d'une consultation préconceptionnelle.

Références

- [1] McDonald WII, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 121–7.
- [2] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the MacDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 292–302.
- [3] Conférence de consensus sur la sclérose en plaques. ANAES/HAS Consultation le 20/5/2014 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>.
- [4] Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 285–91.
- [5] Finkelsztejn AI, Brooks JB, Paschoal Jr. FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011 ; 118 : 790–7.
- [6] D'Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 38–41.
- [7] Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 958–63.
- [8] Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttilä T, Marttila RJ. Breastfeeding, post-partum and pre-pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 ; 75 : 474–6.

- [9] Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Pregnancy in Multiple Sclerosis Group, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the Prims study) : clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127 : 1353–60, for the.
- [10] Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251 : 1133–7.
- [11] Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13 : 900–8.
- [12] De Sèze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10 : 596–7.
- [13] El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, et al. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233 : 49–54.
- [14] Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, et al. Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis Study Group. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial : rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286 : 114–8.
- [15] Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 : 446–52.
- [16] Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009; 73 : 1831–6.
- [17] Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70 : 41–50.
- [18] Amato MP, MS study group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. for the, *Neurology* 2010; 75 : 1794–802.
- [19] Haghighi A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy. *JAMA Neurol* 2014 (ahead of print).
- [20] Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, et al. MS disease activity in RESTORE : A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82 : 1491–8.
- [21] Laplaud D-A, Lefrère F, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S. Augmentation du risque de poussée de sclérose en plaques après stimulation ovarienne pour fécondation in vitro. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35 : 1047–50.
- [22] Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP). Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 : 796–802.
- [23] Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2013; 149 : 219–24.

7.3. Accident vasculaire cérébral

M.-C. Voltzenlogel, T. Ronzière, J.-Y. Gauthier, P. Poulain

Points clés

- Les symptômes des AVC pendant la grossesse ne diffèrent pas des symptômes habituellement constatés chez l'adulte jeune.
- Il faut être alerté par une céphalée inhabituelle, son intensité, la brutalité d'installation ou les signes associés.
- Une thrombose veineuse cérébrale est plus particulièrement évoquée en péri-partum et post-partum.
- Une difficulté diagnostique majeure réside dans la confusion possible entre un AVC et les manifestations neurologiques accompagnant la pré-éclampsie et l'éclampsie.

- Les décisions neurochirurgicales ne sont ni différentes ni différées du fait de la grossesse.
- Pendant la grossesse, la thrombolyse pour les AVC ischémiques doit être réservée aux cas où le pronostic maternel est en jeu.

Épidémiologie, présentation clinique, facteurs de risque, étiologies

L'accident vasculaire cérébral (AVC) de la femme enceinte est rare [1] et de pronostic sombre en termes de morbidité et de mortalité. Il existe quatre grands

types d'AVC : les AVC ischémiques, les AVC hémorragiques et les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les thromboses veineuses cérébrales.

Les données les plus récentes montrent une fréquence de survenue des accidents ischémiques cérébraux (AIC) de 4 à 11 pour 100 000 grossesses, des hémorragies intracérébrales (HIC) de 3,7 à 9 pour 100 000, des hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) de 2,4 à 7 pour 100 000 et des thromboses veineuses cérébrales (TVC) de 2,4 à 7 pour 100 000 [2].

Les symptômes présents pendant la grossesse ne diffèrent pas des symptômes habituellement constatés chez l'adulte jeune. Il peut s'agir de manifestations neurologiques focalisées, d'installation brutale, correspondant à un territoire vasculaire, mais la présentation peut être aspécifique et il peut être difficile de différencier un banal symptôme de la grossesse d'un signe précurseur d'un AVC. Les céphalées sont un symptôme fréquent chez la femme enceinte, présentes chez plus de 30 % d'entre elles [3]. La migraine est reconnue comme un facteur de risque d'AVC [4]. Il faut être alerté en présence d'une céphalée inhabituelle, par son intensité, la brutalité d'installation ou les signes associés. Dans ces situations, des investigations neurologiques complémentaires doivent être réalisées [5].

Une HSA est évoquée s'il existe des signes d'irritation méningée. Une TVC est plus particulièrement évoquée en péri-partum et post-partum. Les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont caractérisés par la disparition du déficit neurologique focal en général dans l'heure et le constat d'une IRM normale. Le diagnostic différentiel avec une migraine avec aura est difficile [6], et il s'agit d'une urgence.

Les facteurs de risques d'AVC sont listés dans le [tableau 7.5](#). Les principales étiologies sont rappelées dans le [tableau 7.6](#).

Pré-éclampsie/éclampsie : facteur de risque d'AVC et facteur confusionnel (figure 7.1)

La difficulté diagnostique majeure réside dans la confusion possible d'un AVC avec les manifestations neurologiques accompagnant la pré-éclampsie et l'éclampsie. Les céphalées peuvent

Tableau 7.5. Facteurs de risques des AVC pendant la grossesse et le post-partum.

Facteurs de risque liés à la grossesse	Facteurs de risque acquis
Pré-éclampsie sévère ou éclampsie Âge > 35 ans* Césarienne Grossesse multiple Infection du post-partum, hémorragie du post-partum ?	HTA essentielle ++ Tabac et autres toxiques (cocaïne, cannabis,...), alcool Diabète Migraine

* L'âge > 35 ans n'est reconnu comme facteur de risque *que* durant la grossesse et le post-partum.

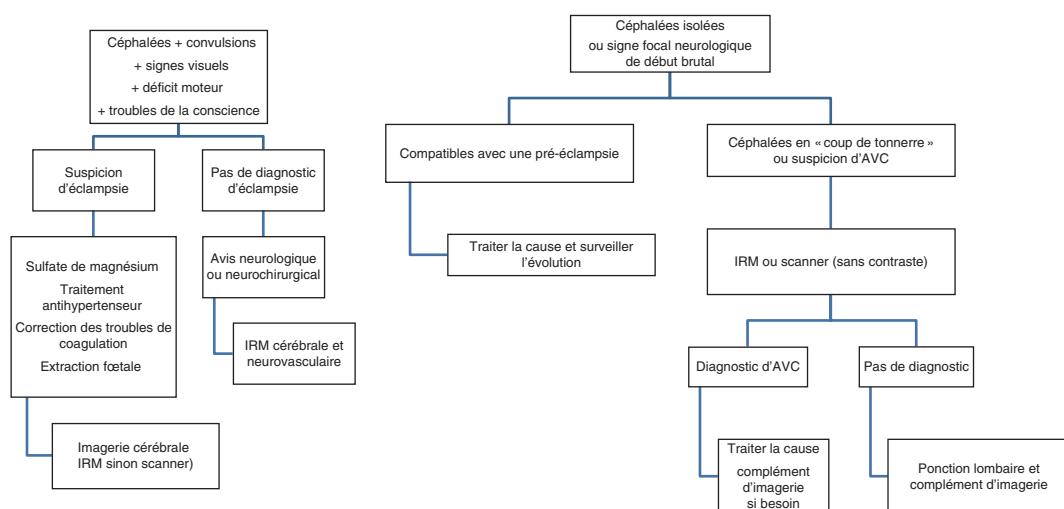
être inaugurales dans la pré-éclampsie comme dans l'AVC. De plus, l'antécédent de migraine a été reconnu dans plusieurs études comme un facteur de risque de pré-éclampsie [7-9] mais aussi d'AVC [10]. Les troubles de conscience et les convulsions rencontrés dans l'éclampsie peuvent également être les manifestations cliniques d'un AVC hémorragique. La confusion avec une éclampsie fait retarder le diagnostic d'AVC pour plus de 40 % des patientes, alors qu'a posteriori seulement 8 % d'entre elles avaient les critères cliniques et biologiques d'une éclampsie [11]. Mais même en cas de pré-éclampsie avérée, lorsque le tableau neurologique paraît atypique, un examen d'imagerie encéphalique doit être réalisé en urgence (IRM ou scanner si IRM indisponible) afin de rechercher un AVC.

En cas de suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'aspect clinique est celui de céphalées d'installation foudroyante (« en coup de tonnerre »), avec parfois une baisse de conscience et des signes de localisation. Il peut aussi y avoir une crise comitiale lors de l'installation. La survenue de ces signes lors des efforts expulsifs doit aussi orienter vers cette hypothèse. C'est une grande urgence car le pronostic vital est en jeu (40 % de décès en dehors de la grossesse). Devant ces signes, même s'ils sont régressifs, il faut faire un scanner ou une IRM en urgence et, si cet examen est normal, réaliser une ponction lombaire [2]. La recherche étiologique est ensuite réalisée par un angio-scanner ou angio-MR.

Tableau 7.6. Étiologies des AVC en fonction leur mécanisme.

I/ Hémorragies intraparenchymateuses	<i>Malformations vasculaires :</i> – anévrisme intracérébral : formes familiales, polykystose rénale dominante – malformations artério-veineuses – cavernomes (capillaires sinusoides au sein d'un tissu conjonctif sans parenchyme cérébral) <i>Pathologies spécifiques de la grossesse : pré-éclampsie et éclampsie.</i>
II/ Hémorragies sous-arachnoïdiennes	<i>Malformations vasculaires :</i> – anévrisme intracérébral : formes familiales, polykystose rénale
III/ AVC ischémiques	<i>Origine cardio-embolique :</i> sténose mitrale, valve mécanique, persistance du foramen ovale, troubles du rythme cardiaque, etc., myocardiopathie du péri-partum <i>Athérosclérose</i> d'une artère du cou ou intracérébrale <i>Dissection artérielle</i> d'un vaisseau cervical : origine traumatique, Ehlers-Danlos, Marfan, pseudoxanthome élastique, etc. <i>Dysplasie artérielle multiple fibromusculaire :</i> atteinte non athéromateuse ni inflammatoire pouvant toucher plusieurs vaisseaux (artères rénales, mésentériques, carotides, etc.) <i>Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible :</i> vaso-spasme, réversible en 4 à 12 semaines <i>Drépanocytose homozygote :</i> crises vaso-occlusives <i>Syndrome des antiphospholipides</i> primaire ou secondaire (lupus) <i>Pathologies spécifiques de la grossesse :</i> pré-éclampsie et éclampsie, embolie amniotique
IV/ Thromboses veineuses cérébrales	<i>Thrombophilie constitutionnelle :</i> déficit en protéine S, protéine C, en antithrombine, résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden), mutation du facteur II ou de MTHFR, syndrome des antiphospholipides, hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.


Figure 7.1. Arbre décisionnel en fonction de la symptomatologie.

En cas de suspicion d'AIC

Une IRM est souvent préférée du fait de son caractère non irradiant. Néanmoins, en urgence, si l'IRM n'est pas rapidement accessible, il faut faire un scanner, l'irradiation fœtale étant négligeable. Les cinq objectifs de l'imagerie sont d'*éliminer* certains diagnostics différentiels, en particulier un accident hémorragique, de *visualiser* les signes d'ischémie, de *définir* le niveau d'occlusion en cas d'ischémie, de *rechercher des critères pronostiques* et d'*identifier* la cause de l'accident ischémique ou hémorragique. L'IRM permet la visualisation des signes d'ischémie 15 minutes après le début des signes cliniques (sur les séquences de diffusion), visualiser le niveau d'occlusion (angiographie par résonance) et trouver la cause ischémique artérielle (angéite, dissection) ou veineuse (thrombose) ou hémorragique (malformations vasculaires, thrombose veineuse). L'IRM est aussi nécessaire pour objectiver un cavernome, une tumeur ou une malformation artério-veineuse (MAV). Si besoin, une échographie doppler des carotides peut être associée pour éliminer des lésions sténosantes ou un aspect de dissection cervicale.

Le contexte ne doit pas être ignoré car il peut orienter : recherche d'une cardiopathie emboligène, de facteurs de risque d'athérome, notion d'une maladie maternelle ou une thrombophilie. Enfin, ne pas méconnaître une maladie fragilisant la paroi artérielle (maladie d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan, dysplasie artérielle multiple).

Prise en charge de l'accident vasculaire cérébral pendant la grossesse

Hémorragie sous-arachnoïdienne

Il faut hospitaliser la patiente en service de soins intensifs de neurochirurgie. En cas de prise habituelle d'antiagrégant plaquettaire, ce traitement est immédiatement stoppé. Un traitement par nimodipine (inhibiteur calcique) est débuté, associé à un traitement anticonvulsivant s'il y a un risque important de convulsions. Il faut traiter le

plus vite possible les deux grandes complications précoces : l'hydrocéphalie aiguë et la récurrence du saignement. Si l'imagerie montre une cause sous-jacente, elle doit être traitée en urgence. *Les décisions neurochirurgicales ne sont ni différentes ni différées du fait de la grossesse.* Le traitement des anévrysmes rompus est destiné à éviter une récurrence hémorragique. La prise en charge est *identique* à celle d'une femme non enceinte : un traitement par embolisation endo-vasculaire sera privilégié à la mise en place de microclip par voie neurochirurgicale [12].

AVC hémorragiques intraparenchymateux

Les malformations vasculaires sont les premières causes avec les thromboses veineuses. Le traitement le plus urgent vise à évacuer l'hématome chirurgicalement s'il est à l'origine d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Secondairement, il faut proposer l'exclusion des « zones de faiblesse » ou de la totalité de la malformation par neurochirurgie ou embolisation artérielle, voire en combinant ces méthodes. C'est par une analyse multidisciplinaire que l'on décide d'un traitement endo-vasculaire ou d'un abord chirurgical, d'une prolongation de la grossesse ou d'une césarienne avant terme. Dans les cas les plus graves, si l'on se situe en fin de grossesse, une césarienne précède le traitement neurochirurgical.

AVC ischémique

Hors grossesse, la thrombolyse intraveineuse en urgence, par perfusion d'un activateur du plasminogène tissulaire, est désormais reconnue pour améliorer le pronostic dans les 3 heures suivant l'installation de l'accident. Cependant, la grossesse est considérée comme une contre-indication relative à une thrombolyse et seuls quelques cas d'utilisation en cours de grossesse ont été rapportés, la plupart pour des accidents cardiaques. Les recommandations de 2008 indiquent que, pendant la grossesse, la thrombolyse doit être réservée aux cas où le pronostic maternel est en jeu (risque vital) [13].

En l'absence de thrombolyse, les antiagrégants plaquettaires sont l'élément essentiel du traitement à moins d'une indication d'anticoagulation du fait

d'une origine cardio-embolique, de l'existence d'une thrombophilie. L'aspirine peut être utilisée à doses antiagrégantes (50 à 150 mg/jour). Les données actualisées en 2013 du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes concernant le clopidogrel (Plavix®) [14] ont rapporté des expositions sans effet néfaste fœtal ou néonatal. Le clopidogrel doit être stoppé une semaine avant la naissance, la fonction plaquettaire se normalisant 5 à 7 jours après l'arrêt du traitement. L'aspirine doit donc être préférée et le clopidogrel ne devrait être envisagé que dans les cas où l'aspirine à doses antiagrégantes n'est pas suffisante ou s'il existe une allergie à l'aspirine.

Les antivitamines K (AVK) traversent le placenta et leur utilisation en début de grossesse est associée à un risque malformatif. À l'inverse, les héparines ne traversent pas le placenta. Lorsque la grossesse débute sous AVK, il faut changer pour une héparine avant 6 SA et de préférence conserver l'héparine jusqu'à l'accouchement. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) doivent être prescrites en deux injections par jour, et la dose doit être ajustée en fonction du dosage de l'anti-facteur Xa. Le traitement anticoagulant (héparine non fractionnée ou NF ou HBPM en fin de grossesse) sera brièvement stoppé pour l'accouchement (au minimum 12 heures avant), de façon à permettre une analgésie locorégionale.

En cas d'AIT, le traitement antiagrégant plaquettaire est indiqué à tout moment de la grossesse, sauf si l'on décèle une cause cardio-embolique, auquel cas l'héparine est indiquée.

Thrombose veineuse cérébrale

Elle nécessite une anticoagulation efficace y compris dans les formes hémorragiques et des anticonvulsivants si c'est nécessaire. L'anticoagulation est poursuivie plusieurs semaines après l'accouchement, la durée totale du traitement étant de 6 à 12 mois.

Dans toutes ces situations, l'HAS recommande que la rééducation soit débutée le plus précocement possible ainsi qu'à tous les stades de prise en charge [15].

Risques pour la mère et le fœtus

Il s'agit de la cause obstétricale indirecte la plus fréquente de décès maternel avec les maladies car-

dio-vasculaires [16]. Ils sont plus liés aux accidents hémorragiques qu'aux accidents ischémiques. Quarante à 60 % des femmes vont présenter un déficit neurologique résiduel.

Dans une cohorte nationale parmi lesquelles 272 femmes avaient eu un AVC pendant la grossesse, Kang et al. n'ont retrouvé aucune différence en termes de prématurité, de poids de naissance [17]. D'autres travaux, sur de plus petites cohortes, ont mis en avant une augmentation de la prématurité [18, 19]. Parmi les accidents les plus sévères et selon le terme de survenue, un arrêt de la grossesse peut parfois être discuté pour favoriser la prise en charge maternelle, participant alors à la prématurité voire, dans les cas les plus précoces, à la mortalité périnatale.

Conduite de l'accouchement

Actuellement, la littérature ne permet pas de justifier le choix d'une césarienne après un AVC durant la grossesse, quel qu'en soit le type : plusieurs travaux rétrospectifs sur de grandes cohortes ont montré un surcroît de risque d'AVC du post-partum après une césarienne [20, 21, 22]. Il faut nuancer ces données car l'hypertension artérielle secondaire à la survenue d'un AVC peut être un facteur confondant, de même que le type d'anesthésie utilisée au moment de la césarienne [23].

Il nous semble que si la voie basse est accordée, le déclenchement par dinoprostone intravaginale ou ocytocine est envisageable, d'autant qu'aucun impact neurologique n'a été répertorié dans la littérature concernant ces produits. Toutefois, un cas d'AIC per partum après déclenchement par misoprostol a été décrit, sans qu'aucune autre étiologie n'ait été retrouvée [24].

Aux États-Unis, dans une étude portant sur 20 millions de grossesses entre 1988 et 2009 [25], il n'y avait pas d'augmentation du risque de rupture des anévrismes pendant l'accouchement, ce qui avait déjà été montré dans une étude néerlandaise [26]. Il n'a pas été prouvé que la réalisation d'une césarienne améliore le pronostic fœtal et maternel en comparaison de l'accouchement par les voies naturelles avec une surveillance rapprochée au cours du travail. Il faut décider de la voie d'accouchement sur des considérations obstétricales ou

lorsque l'état maternel est sévère (coma, lésion cérébrale) ou en cas de révélation au cours du travail de l'accouchement. En période périhémorragique, certains n'acceptent pas un travail prolongé du fait du risque de rupture par hyperpression intracrânienne lors des efforts expulsifs et préfèrent une césarienne programmée ou limitent la période expulsive. En cas d'anévrisme traité, la situation est simple : il n'y a pas de conduite particulière pendant la grossesse et pour l'accouchement, cette situation étant considérée comme une guérison.

Si une malformation vasculaire cérébrale est traitée avant la grossesse, l'accouchement peut être envisagé normalement.

Lorsque la lésion n'est pas traitée, il n'y a pas d'indication à interrompre la grossesse et on ne dispose pas d'arguments solides pour recommander une voie d'accouchement. La prudence voudrait que soit réalisée une césarienne prophylactique ou éviter une période expulsive prolongée.

En cas d'AIC, l'urgence est au traitement de l'ischémie cérébrale avec les différentes possibilités évoquées. Il n'y a, en règle, aucune raison d'avancer l'accouchement ni de décider une césarienne de façon systématique. Là aussi, l'attitude raisonnable semble être de réduire les efforts expulsifs.

Toutes ces attitudes imposent une gestion correcte des anticoagulants ou de l'aspirine.

Surveillance du post-partum

Dans le post-partum, la surveillance doit rester très attentive et en cas de traitement anticoagulant, le relais par antivitamine K est souhaitable.

Les contraceptions estroprogestatives doivent être exclues. Les progestatifs seuls ne sont pas associés à un risque accru d'AVC [27], mais leur utilisation devra être prudente par manque de données. En cas de traitement par antivitamines K ou antiagrégants plaquettaires, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au cuivre est déconseillée.

Avis préconceptionnel

Pour tous les types d'AVC, lorsqu'il existe un antécédent d'AVC pendant la grossesse, le risque

de récurrence est faible [28]. Si un anévrisme ou une malformation artério-veineuse a été sécurisée, il n'y a pas de risque de récurrence. À l'inverse, les lésions non traitées sont susceptibles de se compliquer à nouveau, elles doivent être traitées définitivement [25]. La surveillance sera multidisciplinaire, et il faudra qu'il y ait un bon équilibre de la tension artérielle tout au long de la grossesse.

Le taux de récurrence des AVC ischémiques à l'occasion d'une grossesse ultérieure a été évalué à 2,7 % [29]. Il est possible d'utiliser de faibles doses d'aspirine (50 à 150 mg/j) pendant toute la durée de la grossesse. Un antécédent d'AVC cryptogénique de plus de 5 ans n'impose pas obligatoirement un traitement prophylactique. Les héparines sont indiquées dans les cas les plus à risque, cardiopathie emboligène ou thrombophilie [2]. En cas de thrombophilie ou de pré-éclampsie associée au premier événement, le risque de récurrence paraît augmenté malgré un traitement bien conduit [29, 30]. L'enjeu dans ce contexte est lié à la comorbidité obstétricale avec le risque de RCIU sévère et de pré-éclampsie.

Un antécédent de TVC n'est pas une contre-indication à une nouvelle grossesse mais le risque de récurrence ne peut être exclu : c'est aussi une indication à utiliser les HBPM pendant la grossesse et le post-partum selon les étiologies [31].

Enfin, en cas de cavernome, il n'y a pas d'argument pour déconseiller une nouvelle grossesse [32].

Lorsque le recours à la procréation médicalement assistée est nécessaire, la stimulation ovarienne devra être prudente. Des cas d'AVC sont survenus dans un contexte de stimulation ovarienne [33].

Quel délai autoriser entre la survenue d'un AVC et la mise en route d'une grossesse ?

Aucune étude ne s'est intéressée à ce sujet précisément. Il semble logique d'attendre que tous les examens à visée étiologique aient été réalisés. Ce sont l'état clinique et l'avis du neurologue en charge de la patiente qui guideront l'obstétricien pour autoriser la grossesse.

La voie basse est-elle possible après un AVC?

En ce qui concerne l'antécédent d'AVC hémorragique sur malformation artérioveineuse traitée, il n'existe pas de preuves suffisantes pour interdire la voie basse, les études rétrospectives allant plutôt dans le sens d'une césarienne sur indication obstétricale plutôt que neurologique.

En ce qui concerne l'antécédent d'AVC ischémique, à partir du moment où celui-ci est stabilisé, il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer la voie basse [34].

Conclusion

Les AVC en cours de grossesse restent rares. Une difficulté est la confusion possible avec une pré-éclampsie ou une éclampsie. Il faut savoir indiquer rapidement un examen d'imagerie. En cas de signe d'irritation méningée, il faut craindre une hémorragie sous-arachnoïdienne : c'est une grande urgence. Les indications chirurgicales ne sont ni différentes ni retardées en comparaison des femmes non enceintes. Un traitement en neuroradiologie interventionnelle est cependant préférable. L'accouchement par les voies naturelles doit être envisagé dans la plupart des cas.

Références

- [1] Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007 : reasons for concern? *Stroke J Cereb Circ* 2011 ; 42 : 2564-70.
- [2] Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 175-85.
- [3] Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia Int J Headache* 1997 ; 17 : 765-9.
- [4] Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk : an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010 ; 123 : 612-24.
- [5] Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 621-31.
- [6] Ertresvg JM, Stovner LJ, Kvavik LE, Johnsen HJ, Zwart JA, Helde G, et al. Migraine aura or transient ischemic attacks? A five-year follow-up case-control study of women with transient central nervous system disorders in pregnancy. *BMC Med* 2007 ; 5 : 19.
- [7] Chen HM, Chen SF, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines : a nationwide population-based study. *Cephalalgia Int J Headache* 2010 ; 30 : 433-8.
- [8] Cripe SM, Frederick IO, Qiu C, Williams MA. Risk of preterm delivery and hypertensive disorders of pregnancy in relation to maternal co-morbid mood and migraine disorders during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011 ; 25 : 116-23.
- [9] Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases : US population based case-control study. *BMJ* 2009 ; 338 : b664.
- [10] Alhazzani A, Goddeau RP. Migraine and stroke : a continuum of association in adults. *Headache* 2013 ; 53 : 1023-7.
- [11] Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, Frangieh AY, Sibai BM. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy-beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 1139-45, discussion 1145-1148.
- [12] Breen DP, Klijn CJM, Al-Shahi SR. Vascular malformations of the brain in pregnancy. In : Marsh MS, Nashef L, Brix PA, editors. *Neurology and pregnancy-clinical management*. London : Informa Health Care ; 2012. p. 183-9.
- [13] Misfud V, 153-82. Stroke in pregnancy. In : *Neurology and pregnancy- clinical management*. L London : Informa Health Care ; 2012. p. 153-82.
- [14] CRAT [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ; Available from : www.lecrat.org.
- [15] Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte. 2012 juin.
- [16] Bouvier-Colle MH, Saucedo M, Deneux-Tharaux C. L'enquête confidentielle française sur les morts maternelles, 1996-2006 : quelles conséquences pour les soins en obstétrique? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011 ; 40 : 87-102.
- [17] Kang JH, Lin HC. Stroke during pregnancy : no increased risk of preterm delivery and low birth weight, a nationwide case-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1211-4.
- [18] Bashiri A, Lazer T, Burstein E, Smolin A, Lazer S, Perry ZH, et al. Maternal and neonatal outcome following cerebrovascular accidents during pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2007 ; 20 : 241-7.
- [19] Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012 ; 120 : 318-24.
- [20] Lanska DJ, Kryscio RJ. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998 ; 51 : 1622-8.
- [21] Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and post-partum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke J Cereb Circ* 2000 ; 31 : 1274-82.

- [22] Lin SY, Hu CJ, Lin HC. Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery : a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 : 391, e1-7.
- [23] Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery : a population-based study. *Br J Anaesth* 2010; 105 : 818-26.
- [24] Patel N, Shatzmiller R, Sanossian N, Sahai-Srivastava S. Cryptogenic stroke in the setting of intravaginal prostaglandin therapy for elective abortion. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110 : 529-31.
- [25] Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery : pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery* 2013; 72 : 143-9, discussion 150.
- [26] Tiel Groenestege AT, Rinkel GJE, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJM. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population : case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke J Cereb Circ* 2009; 40 : 1148-51.
- [27] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard J-C, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ* 2009; 40 : 1059-62.
- [28] Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women : risk of recurrence during subsequent pregnancies. *French Study Group on Stroke in Pregnancy. Neurology* 2000; 55 : 269-74.
- [29] Crovetto F, Ossola MW, Spadaccini G, Duiella SF, Somigliana E, Fedele L. Ischemic stroke recurrence during pregnancy : a case series and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286 : 599-604.
- [30] Soriano D, Carp H, Seidman DS, Schiff E, Langevitz P, Mashiah S, et al. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 : 204-7.
- [31] Khan M, Wasay M, Menon B, Saadatnia M, Venketasubramanian N, Gunaratne P, et al. Pregnancy and Puerperium-Related Strokes in Asian Women. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2013; 22 : 1393-8.
- [32] Simonazzi G, Curti A, Rapacchia G, Gabrielli S, Pili G, Rizzo N, et al. Symptomatic cerebral cavernomas in pregnancy : a series of 6 cases and review of the literature. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2014; 27 : 261-4.
- [33] Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation : a case report. *Fertil Steril* 2011; 95 : 2435 e13-15.
- [34] Othman NH, Ab Rahman AF. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy : A hospital-based study. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16 : 534-7.

7.4. Grossesse et accouchement chez les femmes paraplégiques et tétraplégiques

H.-J. Philippe, B. Perrouin-Verbe

Points clés

- L'intérêt de la consultation préconceptionnelle pour analyser les fonctions rénales et respiratoires, le niveau de risque d'hyperréflexie autonome (HRA), adapter éventuellement les traitements et informer sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement.
- Les modalités complémentaires de surveillance de la grossesse : NFS, ECBU et PV au 1^{er} trimestre, ECBU mensuel, échographie vaginale plus que TV, surveillance hebdomadaire par SF à partir du 3^e trimestre et pelvimétrie éventuelle.
- Les traitements et mesures préventives des maladies thrombo-emboliques par les bas de contention mais pas d'HBPM systématique,

hydratation importante ± antibiotiques urinaires par cure.

- Les modalités de l'accouchement : accouchement par voie basse souvent possible, analgésie péridurale précoce, prise en charge dans une maternité avec USC.
- Préparation essentielle sur le plan de l'équipement et psychologique au retour à domicile.

Cinquante mille personnes seraient porteuses d'une lésion médullaire en France dont la majorité surviennent entre 15 et 25 ans [1]. On imagine que des jeunes couples, des jeunes femmes vont envisager une grossesse. Pour les équipes obstétricales, cette gestion n'est pas habituelle, pas si simple et

parfois source d'angoisse pour les équipes, angoisse qui peut altérer la qualité de la prise en charge de cet heureux évènement dans toute famille.

Ces connaissances sont donc nécessaires pour une prise en charge qui devra être le plus souvent pluridisciplinaire.

Définitions

La tétraplégie correspond à un déficit ou à la perte des fonctions motrices et sensitives dans les segments cervicaux de la moelle épinière, due à une lésion du névraxe à l'intérieur du canal rachidien. La tétraplégie se manifeste par un déficit de fonction des membres supérieurs aussi bien que du tronc, des membres inférieurs et des organes pelviens. Ceci n'inclut pas les lésions du plexus brachial et les traumatismes des nerfs en dehors du canal rachidien.

La paraplégie correspond à un déficit ou une perte des fonctions motrices et/ou sensitives dans les segments thoraciques, lombaires et sacrés, mais non cervicaux de la moelle épinière. En cas de paraplégie, le fonctionnement des membres supérieurs est préservé, mais en fonction du niveau lésionnel, le tronc, les membres inférieurs et les organes pelviens peuvent être atteints. Ce terme est utilisé dans le cadre des lésions de la queue de cheval et du cône terminal, non lors d'atteintes du plexus lombo-sacré ou traumatisme des nerfs périphériques en dehors du canal rachidien.

Les normes internationales de classification neurologique et fonctionnelle des lésions médullaires constituent l'évaluation standardisée des lésions médullaires (score ASIA, échelle de déficience ASIA) [2]. Elles permettent de définir le niveau neurologique de la lésion (NLI) (niveau le plus caudal avec fonction sensitive et motrice normale), de quantifier précisément la déficience et de préciser la sévérité de la lésion (caractère complet ou incomplet et grade AIS *i.e.* ASIA Impairment Scale). La lésion médullaire peut être spastique (avec exagération des réflexes ostéo-tendineux) ou flasque (avec déficit moteur et abolition de tous les réflexes).

Données physiopathologiques

Le vécu de la grossesse, la perception du travail, la perception du passage de la filière, les risques

d'HRA vont dépendre du niveau de la lésion, de son caractère complet ou incomplet et de la réflexivité en dessous de la lésion. Dans les lésions de niveau supérieur ou égal à T6 (xiphoïde), il existe une anesthésie des organes génitaux internes et une absence de motricité volontaire au niveau des abdominaux inférieurs et le risque d'HRA domine le 3^e trimestre et le péri-partum.

Lors de lésion spinale de niveau supérieur à T10 (ombilic), il existe une anesthésie des organes génitaux internes et plus particulièrement de l'utérus, ne permettant pas la sensation objective des contractions à l'origine de la notion classique de travail pouvant passer inaperçu, ainsi qu'une absence de motricité volontaire au niveau des abdominaux inférieurs. Lors de lésions entre T10 et T12 (pli inguinal), les sensations sont inconstantes, et les femmes présentant une lésion inférieure à T12 auront la perception des contractions utérines, de l'effacement du col et de sa dilatation et pourront avoir une poussée efficace.

Lors de lésions complètes à partir de S2 (cônes terminaux ou syndromes de la queue de cheval), il existe une bonne perception des contractions utérines, une anesthésie des organes génitaux externes et du périnée ne permettant pas de sentir le passage de la filière vagino-périnéale.

Étiologie des lésions médullaires

On distingue deux principales causes : les causes traumatiques suite à des accidents de la voie publique et des causes médicales d'origine infectieuse, tumorale, vasculaire, toxique, dégénérative (syndrome de la queue de cheval sur hernie discale). La principale cause chez les sujets jeunes est d'origine traumatique.

Risques et conséquences de la grossesse sur la lésion médullaire

La grossesse n'a pas d'influence sur la lésion médullaire mais aggrave les troubles fonctionnels liés à la lésion : les problèmes urinaires et intestinaux, la fonction pulmonaire et l'hyperréflexie autonome dans les lésions hautes et les conséquences

conjointes de la paralysie végétative et de l'immobilité : les maladies thrombo-emboliques et les escarres.

Concernant la vidange vésicale, elle peut être spontanée, effectuée par sondage intermittent, plus rarement par une sonde à demeure ou déclenchée par stimulation par percussionsus-pubienne ou poussée abdominale [3, 4]. En cas de nécessité de percussion sus-pubienne (aujourd'hui abandonnée chez la femme) ou de poussée abdominale, l'augmentation de volume de l'utérus peut gêner cette pratique et nécessiter en fin de grossesse un autosondage.

En cas d'autosondage, s'il existe une hyperactivité non jugulée, il est parfois nécessaire de mettre en place une sonde à demeure au cours de la grossesse.

Les deux problèmes majeurs sont celui de l'hyperactivité vésicale et celui des infections urinaires à répétition.

L'hyperactivité vésicale peut provoquer des fuites urinaires en dehors des sondages.

Les infections urinaires posent des problèmes du fait de leur répétition tout au long de la grossesse avec des germes différents. Les deux principaux risques sont la survenue d'une pyélonéphrite avec possibilité de survenue de contractions utérines et la survenue d'une hyperréflexie autonome.

Concernant la vidange intestinale, les troubles et du transit et de l'exonération sont majorés [4-6].

Concernant la fonction respiratoire, elle dépend du niveau de la lésion. En cas de lésions thoraciques hautes ou cervicales, il existe une paralysie des muscles intercostaux et des muscles abdominaux. La capacité vitale et la capacité résiduelle fonctionnelle sont diminuées, alors que la consommation en oxygène et le gradient en oxygène sont augmentés. Du fait de l'augmentation de volume de l'abdomen (lié à l'augmentation de volume de l'utérus) et en cas de lésions thoraciques supérieure à Th6, il existe un risque d'atélectasie aggravée rapidement par l'absence de possibilité de toux efficace [7].

Concernant l'hyperréflexie autonome, qui survient en cas de lésions thoraciques supérieure à Th6, elle est provoquée par une stimulation nociceptive sous-lésionnelleà point de départ viscéral : rétention ou infections urinaires, contractions utérines, constipation et parfois un simple toucher vaginal ou à point de départ cutané :

escarres. Elle correspond à une réponse sympathique réflexe inappropriée à une stimulation nociceptive sous-lésionnelle, en particulier pelvienne ou sacrée. En raison d'une vasoconstriction réflexe dans le territoire splanchnique et l'ensemble du territoire sous-lésionnel, apparaît une hypertension artérielle parfois majeure, mais souvent relative et passant inaperçue. L'HRA se définit en effet comme une montée brutale systolique de 20-30 mmHg chez des sujets ayant le plus souvent une systolique de base de 90-100 mmHg. Dans les niveaux thoraciques hauts, l'HRA peut être associée à une réponse vagale responsable d'une bradycardie secondaire, pouvant descendre en dessous de 30 bpm, dans les niveaux plus hauts cervicaux, au-dessus de l'innervation sympathique du cœur (T1-T4), elle peut être associée à une tachycardie majeure voire à d'authentiques troubles du rythme [4-6, 8, 9].

Les autres manifestations de l'HRA sont des céphalées pulsatiles et souvent violentes, une transpiration abondante et une pilo-érection. Les formes les plus sévères surviennent pendant le travail en relation avec l'augmentation de l'intensité des contractions utérines pouvant conduire à des accès hypertensifs, des accidents vasculaires cérébraux, des hémorragies intracrâniennes ou rétiniennes voire à un décès. Pour le fœtus, il existe un risque d'hypoxie.

Concernant les maladies thrombo-emboliques, elles sont plus fréquentes pendant la grossesse du fait d'une hypercoagulabilité et majorée ici par la stase veineuse. Le risque de thrombose est augmenté en cas de lésion médullaire : risque relatif estimé à 8 surtout en cas de paralysie flasque [4, 6, 10, 11].

Concernant les escarres, ils constituent une des premières causes de morbidité dans cette pathologie et sont majorés pendant la grossesse par l'œdème, la prise de poids et la diminution de la réponse immunitaire aux infections [4-6].

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus)

Le taux d'accouchement prématuré est légèrement augmenté, lié principalement aux infec-

tions urinaires très fréquentes. Le taux de prématurité varie de 18 % à 21,2 %, avec un terme moyen d'accouchement entre 35 et 37 SA [3, 9, 12]. Les contractions ne sont pas ressenties en cas de lésions au-dessus de Th10. Elles sont parfois perçues sous la forme de sensation de « gaz », ballonnements, tensions abdominales, spasticité des membres, difficultés respiratoires voire apparition d'HRA.

Le poids de naissance est légèrement inférieur sans réelle explication.

Avis préconceptionnel

Le cadre idéal est celui d'une grossesse anticipée avec la réalisation d'une consultation préconceptionnelle pluridisciplinaire avec l'équipe de médecine physique et de réadaptation (MPR) de référence et l'équipe obstétricale. Doivent être évalués : la situation clinique (score ASIA, caractère complet ou incomplet, niveau, réactivité sous-lésionnelle, signes évocateurs de syringomyélie post-traumatique), le risque d'hyper réflexivité autonome; le statut urinaire (mode mictionnel, urodynamique et dépistage de hautes pressions endo-vésicales, la fréquence des infections urinaires, bilan de l'arbre urinaire par échographie, les antécédents de chirurgie urologique). Le statut urinaire à privilégier est l'association auto-sondages et inactivation de la vessie, soit par anti-cholinergiques qui peuvent être maintenus tout au long de la grossesse, soit par injection de toxine botulique intradétrusorienne qui doit être pratiquée avant la conception. Une iconographie de la lésion par IRM est souhaitable afin de dépister l'existence d'une syringomyélie, enfin on recherchera d'éventuelles contre-indications à l'anesthésie locorégionale (ALR) qui pourrait interdire les modalités d'accouchement par voie basse dans les lésions supérieures à T5-T6. Rappelons ici que la présence de matériel d'ostéosynthèse dans le contexte post-traumatique n'est pas une contre-indication à cette ALR. Seules les arthrodèses étendues sur scoliose ou les arch-névroplasties thoraco-lombales peuvent représenter un obstacle à la réalisation de ce geste. Toujours dans ce bilan préconceptionnel, on recherchera d'éventuelles complications cliniques (cuta-

nées, orthopédiques), l'existence d'antécédents thrombo-emboliques qui peuvent conduire à la réalisation d'un écho-doppler veineux et l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses seront listées. Les benzodiazépines doivent être progressivement arrêtées, les antispasmodiques diminués le plus possible. Au terme de ce bilan, les conseils préconceptionnels peuvent être donnés, le mode de suivi conjoint (obstétriciens, sages-femmes, MPR) doit être programmé, la prise en charge du 3^e trimestre et le mode d'accouchement a priori déterminés (hors complication obstétricale), ainsi que les modalités du retour à domicile.

Ce sera également l'occasion de bien expliquer les modifications des fonctions de l'organisme maternel, le déroulement de la grossesse, les variations de perception par rapport à d'autres femmes enceintes (mouvements du fœtus, perception des contractions utérines), les examens à réaliser au cours de la grossesse, d'envisager les différentes modalités d'accouchement puis les modalités de retour à domicile avec le nouveau-né.

Surveillance de la grossesse

La principale complication est le risque d'hyper-réflexie autonome; ceci nécessite une prise en charge au niveau d'une maternité ayant un service de soins intensifs maternels.

Au cours des deux premiers trimestres, la surveillance obstétricale sera une surveillance habituelle avec une surveillance mensuelle en réduisant les facteurs de stimulation (touchers vaginaux et infections urinaires). Il pourrait être bénéfique d'utiliser préférentiellement une échographie endovaginale pour apprécier les modifications cervicales. Un prélèvement vaginal à la recherche d'une vaginose bactérienne, une NFS et un examen cytobactériologique des urines (ECBU) seraient utiles en début de grossesse dans le cadre de la prévention de la prématurité. Il sera recommandé de renouveler mensuellement l'ECBU du fait de la fréquence des infections urinaires, facteur de risque de pyélonéphrite, de prématurité et d'HRA. En effet, avec la pratique des auto-sondages, le pourcentage de bactériuries est de l'ordre de 80 % [13]. Il faut donc recommander : une bonne hydratation permettant une diu-

rèse quotidienne de 1,5 L par jour, la réalisation de 5 sondages minimum, répartis sur 24 heures et n'excédant pas 400 mL [14, 15].

À partir du 6^e mois, une surveillance renforcée hebdomadaire par une sage-femme à domicile permettra d'identifier un utérus contractile et d'expliquer à la patiente comment percevoir des éventuelles contractions utérines. Une consultation avec un anesthésiste est évidemment fondamentale afin d'envisager les modalités d'analgésie au moment de l'accouchement ou au moment d'une césarienne. Cette consultation doit être plus précoce qu'au cours d'une grossesse normale.

En fin de grossesse, sera discutée l'opportunité de réaliser une pelvimétrie en cas d'antécédent de traumatisme du bassin.

Concernant la fonction respiratoire, une évaluation soigneuse à l'aide d'EFR et de gaz du sang en fin de grossesse est nécessaire en cas d'atteinte au-dessus de Th6, le travail et l'accouchement constituant une période à risque élevé de détresse respiratoire.

Concernant la vidange intestinale, les troubles et du transit et de l'exonération doivent être pris en charge par une bonne hydratation et des règles hygiéno-diététiques.

Concernant les traitements des infections urinaires, différentes attitudes sont envisageables, soit des traitements à chaque infection urinaire mise en évidence, soit lors de bactériuries itératives, une antibioprophylaxie par antibiocycle (une prise hebdomadaire d'antibiotiques alternés) peut permettre de juguler la bactériurie.

Concernant la prévention des maladies thrombo-emboliques, une prévention par héparine de bas poids moléculaire n'est pas nécessaire à titre systématique (sauf en cas d'antécédents de thrombophlébites), en revanche des chaussettes ou des bas de contention sont recommandés [7].

Il sera important au cours de la grossesse de contacter l'équipe de la maternité, notamment le cadre de l'unité de suites de couches afin de préparer la chambre en vue de l'accueil de cette parturiente avec nécessité de matelas d'aide à la prévention des escarres, de chaise de douche, de kinésithérapeute permettant de diminuer les risques d'escarres; il est souvent préférable d'envisager une place dans une unité de soins continus pendant 24 ou 48 heures après l'accouchement pour les patientes qui ont un risque élevé d'hyper-réflexie autonome.

Il est nécessaire enfin d'envisager les modalités d'accouchement en réunion pluridisciplinaire avec sages-femmes, anesthésistes, obstétriciens, réanimateurs et rééducateurs.

Modalités d'accouchement

A priori, l'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué sauf en cas de syringomyélie, d'un syndrome de la queue de cheval avec prolapsus sur dénervation périnéale préexistant à l'accouchement. Une indication neurologique de césarienne est représentée par l'HRA non jugulable par l'APD [16].

Le taux de césariennes varie de 17 à 68 % [3, 9, 12].

En salle de naissance, un monitoring tensionnel et cardio-respiratoire est recommandé pour détecter une insuffisance respiratoire et les premiers symptômes d'HRA. La pose précoce d'une analgésie péridurale (APD) est le meilleur moyen de supprimer les stimuli nociceptifs qui sont les facteurs déclenchant de l'HRA. Son indication est systématique chez les blessées médullaires hautes de niveau = T6 pendant le travail [5]. D'autres mesures doivent être associées : pose d'une sonde urinaire à demeure, décubitus latéral gauche précoce, passage en position proclive ou verticale si besoin, traitements antihypertenseurs, moins efficaces cependant que l'APD.

Il faudra effectuer un massage au niveau des points d'appui pour éviter les escarres et s'assurer de la bonne installation de la patiente.

Au moment de l'expulsion, la qualité des efforts peut être altérée, d'où la nécessité d'une aide à l'expulsion par l'application de ventouses ou de forceps. Une extraction instrumentale est réalisée dans 17,8 % à 22 % [3, 9].

En cas de césarienne dans un contexte de chirurgie vésicale préalable à la grossesse (entérocystoplastie, chirurgie sphinctérienne, etc.), une intervention en double équipe (gynéco-obstétricien et urologue) sera recommandée [17].

Surveillance en post-partum

Cette période se déroule le plus souvent bien si elle est bien anticipée en termes de protocole de

prise en charge spécifique : personnels et locaux. Il sera bien entendu fondamental d'anticiper sur la chambre et son équipement.

Il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement. Mais il est parfois nécessaire d'adapter le traitement maternel (benzodiazépines).

Les principaux risques sont ceux de la survenue d'une infection urinaire, d'une pathologie thrombo-embolique, de la survenue d'escarres, d'une hyperreflexie autonome et d'un syndrome dépressif (ou plutôt baby-blues).

Concernant les infections urinaires, il sera nécessaire de réaliser à J + 2 systématiquement une bandelette urinaire à la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines, voire un examen cytobactériologique des urines.

Concernant la prévention des maladies thrombo-emboliques, il sera important de bien mobiliser la patiente, d'effectuer un massage des membres inférieurs et d'utiliser les bas de contention, parfois un traitement par anticoagulants préventif pourra être utilisé.

Concernant le risque d'escarres, la mobilisation régulière de la patiente doit être effectuée avec des massages quotidiens par l'équipe soignante et la mise en place d'un matelas d'aide à la prévention des escarres. Une surveillance attentive de la peau doit être faite chaque jour au niveau des zones d'appuis.

Concernant le risque d'hyperreflexie autonome, la surveillance attentive de la tension artérielle doit être effectuée avec un cycle tensionnel au moins deux fois par jour.

La consultation avant la sortie de maternité devra permettre de faire le point sur la contraception, la rééducation, les conseils sur l'allaitement, les soins et les conditions matérielles d'accueil du nouveau-né.

Conclusion

La maternité pour une femme handicapée est souvent décrite comme une aventure : elle ne doit pas l'être pour les équipes.

Le principal risque sévère pendant la grossesse et l'accouchement est la survenue de manifestations d'HRA. Il faudra éviter au maximum tout facteur déclenchant.

La consultation préconceptionnelle est essentielle pour apprécier la pathologie neurologique

à l'origine de la paraplégie et son retentissement respiratoire.

La non-perception des contractions utérines et des mouvements du fœtus justifie une surveillance renforcée par une sage-femme à domicile.

Les modalités d'accouchement sont le plus souvent identiques à celle d'une femme non paraplégique mais avec une nécessité d'une analgésie péridurale précoce afin de réduire le risque d'HRA.

La jeune femme et les équipes obstétricales, si elles sont bien préparées, pourront bénéficier pleinement de cette naissance [18].

Références

- [1] HAS. Paraplégie(lésions médullaires); juillet 2007.
- [2] Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med* 2011; 34 : 535-46.
- [3] Jackson AB, Wadley V. A multicenter study of women's self reported reproductive health after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80 : 1420-8.
- [4] Baker ER, Cardenas DD. Pregnancy in spinal cord injured women. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77 : 501-7.
- [5] Pereira L. Obstetric management of the patient with spinal cord injury. *ObstGynecol Survey* 2003; 58 : 678-87.
- [6] Atterbury JL, Groome LJ. Pregnancy in women with spinal cord injuries. *NursClin North Am* 1998; 33 : 603-13.
- [7] ACOG committee opinion. Obstetric management of patients with spinal cord injuries. Number 275, September 2002. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J GynaecolObstet* 2002; 79 : 189.
- [8] Popov I, Ngambu F, Mantel G, Rout C, Moodley J. Acute spinal cord injury in pregnancy : an illustrative case and literature review. *J ObstGynecol* 2003; 23 : 596-8.
- [9] Charlifue SW, Gehrart KA, Whiteneck GG, Manley MS. Sexual issues of women with spinal cord injuries. *Paraplegia* 1992; 30 : 192-9.
- [10] De Vivo MJ, Black KJ, Stover SL. Cause of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74 : 248-54.
- [11] Rezig K, Diar N, Benabidallah D, Khodja A, Saint-Leger S. Paraplegia and pregnancy : anaesthetic management. *Ann FrAnesthReanim* 2003; 22 : 238-41.
- [12] Westgren N, Hultig C, Levy R, Westgren M. Pregnancy and delivery in women with spinal cord injury in Sweden 1980-1991. *ObstetGynecol* 1993; 81 : 926-9.

- [13] Izard V. Handicap moteur : prise en charge des patients et adaptation des salles de naissances. XXXIII^{es} Assises nationales des sages-femmes. Brest : Palais des Congrès; Mai 2005.
- [14] Faivre E. Handicaps et grossesse. Mise à jour en gynécologie-obstétrique. In : XXX^{es} journées du CNGOF. 2006. p. 55–64.
- [15] Pannek J, Bertschy S. Mission impossible? Urological management of patients with spinal cord injury during pregnancy : a systematic review. *Spinal Cord* 2011; 49 : 1028–32.
- [16] Mac Gregor JA, Meeuwsen J. Autonomic hyperreflexia : a mortal danger for spinal damaged women in labour. *Am J ObstetGynecol* 1985; 151 : 330–3.
- [17] Creagh TA, McInerney PD, Thomas PJ, Mundy AR. Pregnancy after lower urinary tract reconstruction in women. *J Urol* 1995; 154 : 1323–4.
- [18] Vie de femme et handicap moteur. Guide gynécologique et obstétrical. Sous la coordination de la Mission Handicaps. In : Les guides de l'AP-HP. Secteur édition 2003. p. 46, Direction de la communication. AH-HP.

7.5. Céphalées et grossesse

C. Le Jeune

Points clés

- La survenue d'une céphalée de novo au cours de la grossesse est un signal d'alerte et tout doit être mis en œuvre pour éliminer une céphalée secondaire.
- Il est important de mettre les femmes en garde vis-à-vis de l'automédication.
- La survenue de crises de migraine au cours de la grossesse ne semble pas avoir de conséquence sur l'évolution de celle-ci, ni sur le développement fœtal.

L'International Headache Society a établi un classement des céphalées en 1988 revu en 2004 [1] et 2006 qui classe les céphalées en deux grands groupes : les céphalées primitives les plus fréquentes, ce sont la migraine, les céphalées de tension, l'algie vasculaire de la face et la névralgie du tri jumeau et les céphalées secondaires à un traumatisme, à une atteinte vasculaire, à une infection, à une lésion cérébrale non vasculaire, à une anomalie métabolique, à des médicaments ou à leur arrêt, à des atteintes faciales (nez, gorge, oreille), à des troubles psychologiques et enfin à des atteintes des nerfs crâniens.

Au cours de la grossesse, la problématique la plus fréquente est la gestion des céphalées primitives chez une femme ayant des antécédents préalables de migraine et/ou de céphalées de tension, cette situation est rarement complexe mais nécessite une bonne connaissance de la prescription des

médicaments antalgiques chez la femme enceinte [2]. En revanche, la survenue d'une céphalée de novo au cours de la grossesse est un signal d'alerte et tout doit être mis en œuvre pour éliminer une céphalée secondaire avant de conclure à une migraine ou à une céphalée de tension qui ne peuvent pour une première crise répondre à la définition classique.

Influence des hormones féminines sur la migraine

La migraine est une maladie qui affecte préférentiellement la femme (3 femmes pour 1 homme), jeune, avec un pic de prévalence entre 35 et 45 ans, ce qui coïncide avec l'âge des grossesses, actuellement l'âge moyen des premières grossesses en France recule, il est de 28,5 ans. En ne considérant que la population féminine, 17 % sont migraineuses.

Bien que le mécanisme de l'influence hormonale sur le cours des migraines ne soit pas totalement connu, il est certain que chez une grande proportion de femmes migraineuses, les œstrogènes - et surtout les variations de leurs taux - ont une influence sur leur déclenchement. Elles ont tendance à apparaître en cas de chute brutale de l'œstradiolémie (arrêt d'une pilule œstroprogestative ou règles naturelles, périménopause). Quand les taux d'œstrogènes sont stables et élevés comme

au cours des grossesses, les crises migraineuses sont globalement moins fréquentes [3], il n'y a effectivement pas de fluctuation de la concentration sanguine en œstrogènes. Les progestatifs semblent moins impliqués dans la survenue de crises de migraines.

En début de grossesse, une partie des symptômes de la maladie migraineuse comme les nausées, les vomissements, et l'asthénie est commune aux deux situations, il est donc difficile de juger de l'amélioration de la maladie migraineuse à ce stade et il est aussi important de mettre les femmes en garde vis-à-vis de l'automédication.

Déroulement de la grossesse chez les femmes migraineuses

Compte tenu de tous les phénomènes vasculaires qui ont lieu au cours de la crise de migraine, il est légitime de se poser la question du risque de la survenue d'une crise pendant la grossesse et des conséquences potentielles pour le fœtus par l'intermédiaire d'une éventuelle interférence avec la circulation placentaire [4].

La survenue de crises au cours de la grossesse ne semble pas avoir de conséquence sur l'évolution de celle-ci, ni sur le développement fœtal. En effet, Wainscott [5] étudie une cohorte de 777 migraineuses enceintes et compare l'évolution de leur grossesse à celle de 182 femmes non migraineuses. Le taux d'avortements, d'éclampsie, de mort in utero, de prématurité ou de malformations congénitales est identique dans les deux cohortes et est superposable aux chiffres habituellement connus en population générale. Par ailleurs, les suivis des cohortes des femmes ayant pris du sumatriptan en début de grossesse ne montre pas de différence en termes de prématurité, de petit poids de naissance ou de malformation par rapport à une population non migraineuse [6, 7].

Il n'y a pas en général au cours de la grossesse d'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux, même si des cas sporadiques d'accidents ischémiques ont pu être rapportés. En revanche, un lien éventuel entre migraine et hypertension gravidique ou pré éclampsie est souligné et discuté dans une littérature ancienne [8, 9] mais remise au goût du jour récemment,

notamment par l'équipe de Benedetto à Turin, qui rapporte plusieurs études soulignant un lien entre migraine et hypertension artérielle au cours de la grossesse, voire de pré-éclampsie. Ils ont réalisé une étude prospective de cohorte comparant 376 femmes enceintes souffrant de céphalées à 326 femmes également enceintes mais indemne de céphalées. Ils trouvent une augmentation des prématurités dans le groupe céphalées sans différence sur la taille pour l'âge gestationnel, et un taux plus élevé d'accouchement normaux chez les migraineuses [10]. La migraine pourrait éventuellement augmenter le risque d'accidents vasculaires cérébraux en per- ou post-partum. Ils préconisent en conclusion de considérer la migraine comme un facteur de risque au cours de la grossesse [4].

Influence de la grossesse sur la maladie migraineuse

Si la migraine a peu d'influence sur l'évolution de la grossesse, à l'inverse la grossesse modifie souvent le profil de la maladie.

Dans une étude de 1300 femmes migraineuses, Granella [11] retrouve les proportions suivantes : 1,3 % ont débuté leurs premières crises de migraine pendant la grossesse, 67,3 % des femmes s'améliorent franchement, avec une disparition complète des crises chez 17,4 % des femmes et une régression franche des crises chez 49,9 % ; 29,2 % n'ont pas de modification du profil évolutif de leur maladie et seulement 3,5 % s'aggravent.

Également dans une série de 703 femmes venant d'accoucher, Bousser et al. [12] retrouvent 116 migraineuses. Une amélioration de plus de 50 % de la fréquence de leurs crises est retrouvée chez 77,9 % d'entre elles, et une première crise chez 16 %. Les migraineuses avec aura sont celles qui s'améliorent le moins. Ces chiffres reflètent ce qui est généralement rapporté dans la littérature, à savoir, une amélioration dans 49 à 70 % des cas, et une stabilité dans environ 20 % des cas notamment chez les femmes ayant une migraine avec aura [13-16].

Les manifestations de la maladie migraineuse surviennent surtout les 3 premiers mois de la grossesse, la plupart du temps les 2^e et 3^e trimestres sont exempts de crises, ce qui correspond à une phase de stabilité sur le plan hormonal.

La plupart des études soulignent que les femmes les plus soulagées au cours de la grossesse sont les femmes qui ont une migraine dite « hormonodépendante » (début à la puberté, crises au moment des règles, influence négative des contraceptifs oraux).

Il est également admis que les migraines sont moins améliorées au fur et à mesure des grossesses [15, 17]. Cette constatation est la seule qui diffère dans l'étude récente d'une cohorte norvégienne la MIGRA Study [18]. Sinon cette étude prospective au cours de laquelle des femmes migraineuses ont rempli un agenda retrouve les mêmes constatations. Ces données sont valables qu'il s'agisse d'une migraine avec ou sans aura.

Dès l'accouchement, le risque de reprise des céphalées est augmenté, la plupart du temps dès la première semaine qui suit l'accouchement (30 à 40 % entre le 3^e et le 6^e jour). La crise est souvent intense et dure alors plusieurs jours [9, 13].

Hoshiyama [19], dans un suivi rapproché des femmes migraineuses en post-partum, retrouve que 85 % des migraineuses ont été en rémission pendant la grossesse et que 50 % ont une reprise dans le premier mois surtout pour les femmes de plus de 30 ans. L'allaitement maternel protégerait des reprises évolutives précoces de la migraine.

Céphalées de novo au cours de la grossesse ou en post-partum immédiat

En cas d'atypie, ou d'absence de céphalée antérieurement connue, par définition la céphalée de novo n'est pas une migraine, car il faut cinq épisodes identiques pour pouvoir définir la migraine commune ou sans aura, et deux pour la migraine avec aura. Il est important de tout mettre en œuvre pour éliminer une étiologie, c'est-à-dire s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une céphalée secondaire [2, 20].

Différentes céphalées secondaires

La céphalée est un symptôme fréquemment associé aux accidents vasculaires veineux ou artériels, aux thrombophlébites cérébrales, aux hémorragies cérébrales, à l'hypertension intracrânienne

bénigne [21, 22], à l'angiopathie du post-partum et à l'éclampsie [23] qui ne sera pas abordée dans ce chapitre, sachant que la mesure de la pression artérielle est impérative en cas de céphalées.

Les accidents vasculaires ont un taux relativement stable au cours de la grossesse mais peuvent augmenter dans le post-partum immédiat comme le montre l'étude de Kittner [24] qui retrouve respectivement pendant la grossesse et en post-partum un risque relatif d'AVC ischémique de 0,7 [IC 0,3–1,6] et 8,7 [IC 4,6–16,7] et d'hémorragie cérébrale de 2,5 [IC 1,0–6,4] et 28,3 [IC 13,0–61,4]. Cependant, dans ces chiffres figurent également les AVC survenus au cours d'une éclampsie, ils représenteraient environ 50 % des événements.

La thrombophlébite cérébrale survient également plus souvent dans le post-partum. Son incidence est d'environ 1 pour 5000 accouchements, elle apparaît entre le 8^e et le 20^e jour après l'accouchement. Les premiers signes en sont les céphalées pouvant faire évoquer une migraine initialement, mais rapidement des crises comitiales et ou des signes de localisation apparaissent devant conduire impérativement à des investigations plus poussées, IRM et recherche d'une thrombophilie [20].

Outre la thrombophlébite cérébrale, une céphalée brutale avec vomissements au cours de la grossesse et dans le post-partum doit faire évoquer le risque d'hémorragie méningée qui représente 10 % des morts maternelles au cours de la grossesse ou dans les 6 mois du post-partum. Cet événement concerne 1 à 5 femmes pour 10000 grossesses, un chiffre de 4,6 hémorragies pour 10⁶ accouchements est également avancé dans l'étude de Bushnell [25]. Les deux principales causes identifiées seraient l'éclampsie et la rupture d'une malformation artério-veineuse. Pour ces dernières, il semblerait que le taux de rupture n'augmente ni au cours de la grossesse, ni pendant le travail.

Par ailleurs, de façon exceptionnelle, peut survenir une angiopathie cérébrale dite du post-partum ou syndrome de Call-Fleming ou syndrome vasculaire réversible de la grossesse [26] qui se traduit à l'imagerie par des spasmes artériels segmentaires et diffus, un œdème cérébral et des hémorragies visibles en angio-IRM ou en artériographie. On l'appelle également le syndrome de vasoconstriction cérébrale.

La clinique est celle de la survenue de céphalées en coup de tonnerre [27, 28] accompagnées de déficit focaux et de crises convulsives. Les agonistes dopaminergiques utilisés pour empêcher la montée de lait pourraient en être une des étiologies ainsi que les vasoconstricteurs utilisés pour les hémorragies de la délivrance ou préventivement dans la migraine. Classiquement, ces phénomènes sont progressivement régressifs [27, 28], toutefois des publications concernant des cas mortels ou bien avec séquelles définitives sont plus fréquents [26] et méritent toute notre attention. Il est clair que l'utilisation de vasoconstricteurs doit se faire avec parcimonie et la survenue d'une céphalée du post-partum (dans les 10 jours) en coup de tonnerre mérite des investigations en urgence et une surveillance étroite [29].

Conduite à tenir en cas de céphalée débutant au cours de la grossesse

Les caractéristiques de la migraine au cours de la grossesse sont les mêmes que dans la population tout venant, le diagnostic est clinique et repose sur les critères classiques de l'IHS [1].

Il n'est pas exceptionnel que la grossesse soit l'occasion d'une première crise, notamment au début et dans ces conditions il y a peu de chance que la situation s'améliore avec l'évolution de la grossesse. Il semblerait que la proportion de migraine avec aura soit plus importante et supérieure à la répartition habituelle (15 % / 85 %) dans le cas de ces premières migraines débutant au cours d'une grossesse [9]. Toutefois, comme il s'agit de la première crise, elle ne répond pas aux critères.

Il est alors licite d'éliminer d'autres étiologies à ces céphalées comme nous l'avons vu ci-dessus. Il faut bien évidemment éliminer une méningite, notamment s'il existe des signes infectieux associés et mesurer la pression artérielle systématiquement.

En l'absence d'hypertension ou de fièvre, il y a indication formelle à faire une imagerie cérébrale notamment s'il s'agit de la première crise avec aura, surtout si elle est atypique, si l'intensité et/ou la brutalité d'installation sont inhabituelles, si l'examen neurologique est anormal.

Avec un tablier de plomb sur le ventre de la mère l'irradiation du fœtus lors d'une scannographie cérébrale est < 1 mrad. L'IRM cérébrale apparaît préférable au scanner, d'autant qu'elle est plus performante pour détecter certaines pathologies rares entraînant des céphalées au cours de la grossesse : nécrose hypophysaire, métastases cérébrales d'un choriocarcinome, thrombophlébite cérébrale. L'injection de produit de contraste ou de gadolinium ne représente pas un risque connu mais ne doit être faite que si nécessaire. Ceci a été bien confirmé dans l'étude de Semere [30].

Médicaments antalgiques et de la migraine chez la femme enceinte

Le traitement de la migraine a deux objectifs : le traitement de la crise au cas par cas et le traitement de fond ou traitement préventif pour diminuer l'intensité des crises, leur fréquence et augmenter leur sensibilité au traitement de crise.

Traitements de la crise

Même s'il est conseillé de limiter au maximum la prise d'antalgiques au cours de la grossesse, si les crises sont trop violentes ou les vomissements trop intenses, il est indispensable de soulager la patiente en tenant compte de la période de la grossesse et en choisissant les médicaments non tératogènes, ni fœtotoxiques et en respectant quelques règles de bon usage [31, 32].

Médicaments spécifiques

Les agonistes sélectifs des récepteurs 5 HT_{1B}1D dits « triptans » sont des médicaments commercialisés depuis plus d'une vingtaine d'années. Comme pour toute molécule nouvelle, le risque que représente la molécule pour le fœtus notamment au cours des 3 premiers mois est mal connu et il est en général recommandé à la femme enceinte de s'abstenir par précaution. Cependant, les femmes ne se savent pas toujours enceinte en début de grossesse et de ce fait une expérience est acquise rétrospectivement par le suivi de ces femmes. Des études de cohorte ont été publiées et ont permis de conclure d'une manière générale à

l'absence de tératogénicité ou de fœtotoxicité du sumatriptan [6, 33] de même qu'une méta-analyse conduite par Evans en 2008 [34]. Il y a moins de données avec les autres triptans. Une étude d'une cohorte mère enfant norvégienne a été publiée en 2010 [35]; elle étudie les risques d'une exposition au sumatriptan pour l'enfant. Il apparaît qu'il n'y a aucune association entre malformations congénitales ou anomalie du déroulement de la grossesse et la prise de triptans pendant les 3 premiers mois OR 1,0 IC 95 % (0,7–1,2). En revanche, la prise de triptans pendant le 2^e ou le 3^e trimestre était associée significativement à une atonie utérine (O : 1,4 IC95 % 1,1–1,8) et à une hémorragie de la délivrance de plus de 500 mL (OR 1,3 IC95 % 1,1–1,5).

Un autre registre suédois [36] fait également le point sur l'exposition aux triptans pendant la grossesse et l'issue de celle-ci. Il apparaît de façon certaine que le sumatriptan n'est pas tératogène (O : 0,95 IC95 % 0,8–1,12). En revanche, les femmes qui prennent des triptans semblent plus âgées avec un BMI élevé un âge plus avancé et plus souvent primipare. L'utilisation de ces médicaments en cours de grossesse était plus à risque pour une pré-éclampsie (OR : 1,44 IC95 % 1,17–1,76) et une prématurité (OR : 1,50 IC95 % 1,22–1,84). En conclusion, on peut rassurer une femme qui a pris des triptans en début de grossesse et quitte à en prescrire un le sumatriptan paraît le plus indiqué.

Les dérivés de l'ergotamine ont un pouvoir oxytocique résiduel et sont de ce fait contre-indiqués pendant la grossesse. Le tartrate d'ergotamine est celui qui a le plus fort pouvoir oxytocique. Ils empêchent également la nidation, ils ont été mis en cause dans la survenue de fentes palatines et de malformations des membres par vasoconstriction intense. Ils ne sont quasiment plus prescrits dans le traitement de la migraine en dehors du spray nasal. Ils doivent être évités.

Antalgiques non spécifiques

Le paracétamol est aussi anodin pour la femme enceinte et pour l'enfant, qu'il l'est dans la population générale sous réserve de ne pas dépasser 4 grammes par jour répartis en plusieurs fois et en éliminant les allergies.

Cependant, le paracétamol seul, même s'il est l'antalgique de référence chez la femme enceinte, n'est sûrement pas le plus efficace pour soulager les céphalées migraineuses.

Son association à la caféine, à la codéine ne modifie en rien la bonne tolérance du paracétamol mais augmente son efficacité. Ces dérivés morphiniques faibles ne doivent toutefois pas être utilisés de façon chronique mais ponctuelle. Il est préférable de les éviter au cours du dernier mois, pour limiter le risque d'une dépendance du nouveau-né et une éventuelle détresse respiratoire à la naissance.

L'aspirine à dose antalgique (500 à 1000 mg) partage avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens assimilés à des antalgiques, une contre-indication à l'utilisation, non pas les 3 premiers mois, car ces médicaments ne sont pas tératogènes, mais à partir du 6^e mois où ils sont formellement contre-indiqués. En effet, ils risquent d'entraîner une fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension artérielle pulmonaire, ainsi qu'une anurie néonatale. Les AINS entraînent un risque d'altération de la fonction rénale du fœtus par vasoconstriction ceci est bien démontré par la réduction du volume du liquide amniotique en échographie en cours de traitement. Des anuries définitives ont été décrites en cas de fortes doses, 24 heures avant l'accouchement, surtout en cas de prématurité.

Ces phénomènes sont dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, notamment des PGE2 qui ont une action vasodilatatrice.

Cependant, l'aspirine est un des médicaments les plus utilisés par les femmes enceintes (50 %) dans une enquête menée par Streissguth [37] dont 3 % en prennent quotidiennement.

L'aspirine reste actuellement prescrite à doses antiagrégantes plaquettaires (< 360 mg/j) en prévention de l'hypertension artérielle, de la pré-éclampsie et en cas de retard de croissance in utero et dans le syndrome des antiphospholipides tout au long de la grossesse.

Antivomitifs

Les vomissements peuvent être dus à la grossesse mais aussi à la migraine, il s'agit donc d'un problème fréquent chez la femme enceinte migraineuse. Des vomissements trop fréquents peuvent conduire à une déshydratation, et empêcher la prise des traitements de crise. Le métoclopramide est le plus ancien des médicaments de cette classe et celui avec lequel on a le plus de recul chez la femme enceinte. Bien qu'aucune étude spéci-

fique n'ait été menée avec ce médicament, aucune publication n'a mis en cause son rôle dans un événement malformatif et ceci avec un recul d'une cinquantaine d'années [38].

Traitements de fond

Le traitement préventif ne devrait pas être instauré, sauf exception, chez une jeune femme en début de grossesse dans la mesure où spontanément la maladie devrait s'améliorer et le recours à ce type de traitement ne devient plus nécessaire. Si la fréquence des crises reste néanmoins élevée à l'issu des 3 premiers mois de grossesse, l'éviction des facteurs déclenchant est très importante, et le recours à des techniques non médicamenteuses est souhaitable (relaxation, repos, biofeedback, natation entre autres). Si malgré tout, un traitement médicamenteux est nécessaire, parmi les traitements de fond ceux dont on connaît mieux la tolérance au cours de la grossesse sont les bêta-bloquants. Le propranolol qui est le plus prescrit dans cette indication n'est pas tératogène. Il est préférable de l'arrêter dans le mois qui précède l'accouchement pour limiter les risques de bradycardie et d'hypoglycémie néonatale connus avec les bêta-bloquants. Comme dans le traitement de crise, les dérivés ergotés sont contre-indiqués pendant la grossesse. En ce qui concerne les autres traitements : pizotifène, oxétorone, flunarizine il n'y a pas de publications concernant leur tératogénicité, toutefois il n'y a pas d'études prospectives confirmant leur innocuité, ces médicaments devraient disparaître des livrets thérapeutiques en 2013 pour démonstration insuffisante de leur efficacité. L'amitriptyline est parfois prescrite en complément, surtout s'il y a des céphalées de tension associées, et n'a pas d'effet tératogène; cependant, il faudra arrêter le traitement en fin de grossesse pour éviter les risques d'une imprégnation atropinique chez l'enfant à la naissance ainsi que d'un syndrome de sevrage en cas de prise chronique à bonne dose.

Les anticonvulsivants comme le valproate de sodium sont utilisés en traitement de fond de la maladie migraineuse dans les formes rebelles ils sont recommandés en première ligne aux États-Unis. Ces médicaments sont connus pour donner un syndrome malformatif (dysmorphies cranio-faciales, fentes labiales, malformations squelet-

tiques et neurologiques (*spina bifida*) ainsi que des troubles du développement intellectuel, ils sont donc à éviter chez la femme jeune désireuse de grossesse dans cette indication. Si une femme était exposée malencontreusement, un traitement par acide folinique devrait être instauré immédiatement et le traitement par valproate arrêté. Il faut souligner qu'en France ce médicament n'est pas indiqué dans la migraine. Il n'est plus recommandé en première ligne pour traiter l'épilepsie des femmes en âge de procréer, on lui préfère la lamotrigine qui n'a pas fait ses preuves dans le traitement de fond de la migraine. Quant au topiramate anti épileptique ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine, il n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse même si les données publiées par Anderka et al. [39] sont rassurantes.

Stratégie thérapeutique

En pratique, en cas de céphalées migraineuses chez une femme enceinte, on essaye de résoudre le problème par un traitement au cas par cas.

Les AINS, notamment l'ibuprofène 400 mg et l'aspirine, peuvent être prescrits de façon ponctuelle en début de grossesse. Ils ne doivent jamais être donnés au-delà du 6^e mois.

En ce qui concerne la prise des triptans, elle ne peut être recommandée, mais il convient de rassurer une femme qui en aurait pris ne se sachant pas enceinte car globalement les études sont rassurantes, surtout pour le sumatriptan.

L'histoire naturelle de la migraine fait qu'elle s'améliore au cours de la grossesse chez la majorité des femmes, de ce fait il est rarement nécessaire de prescrire un traitement de fond. Si tel était le cas, le choix porterait d'abord sur les techniques non médicamenteuses puis sur les bêta-bloquants.

Comme pour toute pathologie chez la femme enceinte, il faut préconiser le moins de médicaments possible, tout en permettant un confort maternel suffisant, l'objectif étant de limiter au maximum le risque médicamenteux pour l'enfant. En conséquence, chez une femme en âge de procréer et qui consulte pour migraine, il est important de s'enquérir d'un désir de grossesse afin de ne pas instaurer un traitement de fond inutilement qui sera d'ailleurs souvent arrêté par la mère voire jamais pris si elle est enceinte.

Traitements antimigraineux au cours de l'allaitement

Il est recommandé dans la mesure du possible d'éviter les traitements de fond pendant cette période, mais un traitement ponctuel est toujours possible et ne contre indique pas l'allaitement [40].

Une mise au point récente [41] confirme ces données concernant les traitements de crises. Les traitements de fond devraient être évités dans la mesure du possible, risque de sédation entre autre pour l'enfant.

Conclusion

L'âge des grossesses coïncide avec le pic de fréquence de la maladie migraineuse chez les femmes, et même si globalement les migraines s'améliorent, environ 40 % des femmes auront recours à des soins et des conseils au cours des grossesses. Il faut rassurer les femmes concernées et s'employer à élaborer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque cas en limitant le plus possible la prise médicamenteuse et en faisant appel à des techniques non médicamenteuses, éviction des facteurs déclenchant, relaxation. La survenue d'une céphalée de novo au cours de la grossesse doit faire réaliser les mêmes investigations qu'en dehors pour éliminer une céphalée secondaire, notamment pour les céphalées en coup de tonnerre.

Références

- [1] The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia, 24S1 ; 2004. p. 9-160.
- [2] MacGregor EA. Headache in pregnancy. NeurolClin 2012 ; 30 : 835-66.
- [3] Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. BMJ 2008 ; 336 : 1502-4.
- [4] Marozio L, Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, Enrietti M, Neri I, et al. Headaches and adverse pregnancy outcomes : a prospective study. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2012 ; 161 : 140-3.
- [5] Wainscott G, Volans GN. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. Post Grad Med J 1978 ; 54 : 98.
- [6] Kallen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. Headache 2001 ; 41 : 351-6.
- [7] Eldridge RR, Ephross SA. Monitoring birth outcomes in the sumatriptan pregnancy registry. Prim Care Update Obs Gyn 1998 ; 5 : 190-4.
- [8] Chancellor AM, Wroe SJ, Cull R. Migraine occurring for the first time in pregnancy. Headache 1990 ; 30 : 224-7.
- [9] Silberstein SD. Migraine and pregnancy. Neurologic Clin 1997 ; 15 : 209-31.
- [10] Allais G, Gabellari IC, Borgogno P, De Lorenzo C, Benedetto C. The risks of women with migraine during pregnancy. Neurol Sci 2010 ; 31 : S59-61.
- [11] Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al. Migraine without aura and reproductive life events : a clinical epidemiological study in 1300 women. Headache 1993 ; 33 : 385-9.
- [12] Bousser MG, Ratinahirana H, Darbois Y. Migraine and pregnancy. A prospective study in 703 women after delivery. Neurology 1990 ; 40 : 437.
- [13] Aube M. Migraine in pregnancy. Neurology 1999 ; 53 : S26-8.
- [14] Marcus DA, Schaff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and post-partum. Headache 1999 ; 39 : 625-32.
- [15] Cupini LM, Mattei M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex hormone related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. Cephalgia 1995 ; 15 : 140-4.
- [16] Evans RW, Loder EW. Migraine with aura during pregnancy. Headache 2003 ; 43 : 80-4.
- [17] Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, et al. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence : the Head-HUNT study. Headache 2009 ; 49 : 851-9.
- [18] VoldenKvisvik E, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium : the MIGRA study. J Headache Pain 2012 ; 12 : 443-51.
- [19] Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanam H, Saisu A, Watanabe H, Inaba N, et al. Post-partum migraines : a long terme prospective study. Intern Med 2012 ; 51 : 3119-23.
- [20] Digre KB. Headaches during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2013 ; 56 : 317-29.
- [21] Digre KB, Varner MW, Corbett JJ. Pseudotumor cerebri and pregnancy. Neurology 1984 ; 34 : 721-9.
- [22] Huna-Baron R, Kupersmith MJ. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. J Neurol 2002 ; 249 : 1078-81.
- [23] Simbar M, Karimian Z, Afrakhteh M, et al. Increased risk of pre-eclampsia among women with the history of migraine. Clin Exp Hypertens 2010 ; 32 : 159-65.
- [24] Cole JW, Kittner SJ. Meta analysis of results from case control and cohort studies finds that migraine is associated with approximately twice the risk of ischemic stroke. Evid Based Med 2012 ; 15 : 193-4.
- [25] Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases : US population based case-control study. BMJ 2009 ; 338 : b664.

- [26] Fugate JE, Ameriso SF, Ortiz G. Variable presentations of postpartum angiopathy. *Stroke* 2012; 43 : 670–6.
- [27] Modi M, Modi G. Post-partum cerebral angiopathy in a patient with chronic migraine with aura. *Headache* 2000; 40 : 677–81.
- [28] Parajua JL, Calles C. Migrainous infarct in pregnancy. *Rev Neurol* 1999; 28 : 720–3.
- [29] Fugate JE, Wijdicks EF, Parisi JE, Kallmes DF, Cloft HJ, Flemming KD, et al. Fulminant post-partum cerebral vasoconstriction syndrome. *Arch Neurol* 2012; 69 : 111–7.
- [30] Semere LG, McElrath TF, Klein AM. Neuroimaging in pregnancy : a review of clinical indications and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 1 : 31.
- [31] Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy what are the safest treatment options? *Drug Safety* 1998; 19 : 383–8.
- [32] Samra OM. Forouzan I : Migraine treatment in pregnancy. *Prim Care Update Obs Gyn* 2002; 9 : 1–6.
- [33] Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, et al. Evidence based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002; 42 : 8–12.
- [34] Evans EW, Lorber KC. Use of 5 HT1 agonists in pregnancy. *Ann Pharmacotherap* 2008; 42 : 543–9.
- [35] Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes : results from the Norwegian mother and child cohort. *Headache* 2010; 50 : 563–75.
- [36] Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine : a register study in Sweden. *Drug Saf* 2011; 34 : 691–703.
- [37] Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987; 35 : 211–9.
- [38] Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94 : 22–30.
- [39] Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305 : 1996–2002.
- [40] Silberstein SD. Treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993; 33 : 533–40.
- [41] Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast feeding women : a summary of recommendations. *Headache* 2013; 53 : 614–27.

Conduite à tenir pour l'accouchement en cas de pathologie ophtalmique

D. Brémond-Gignac, H. Copin, D. Luton

PLAN DU CHAPITRE

Pathologies ophtalmologiques

Rappels de l'anatomie oculaire

Anomalies réfractives

Pathologie oculomotrice lors de la grossesse

Œil et pathologie de la rétine

Œil et glaucome

Œil et hypertension artérielle

Œil et diabète

Avis préconceptionnel et suivi de grossesse

Risque et conséquences de la maladie sur la grossesse

Chez la mère

Réfraction oculaire lors de la grossesse

Pathologie oculomotrice lors de la grossesse

Œil et pathologie de la rétine

Hémorragies rétinienues

Décollement de rétine et accouchement

Choriorétinite séreuse centrale

Œil et glaucome

Œil et HTA

Rétinopathie hypertensive et toxémie gravidique

Anomalies de la coagulation

Œil et diabète

Pathologie tumorale

Œil et HTIC

Chez le fœtus

Traitement

Suivi post-partum

Conclusion

Points clés

- La surveillance et la prévention rétinienne des pathologies systémiques tels la toxémie et le diabète ont permis une éviction des complications cécitantes de la femme enceinte.
- Une coopération étroite entre gynécologues-obstétriciens, pédiatres et ophtalmologistes,

permet une prise en charge optimale aussi bien des complications oculaires de la femme enceinte que des anomalies oculaires qui peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né.

- Les patientes présentant une myopie sévère nécessitent un suivi rapproché du fond d'œil mais ne présentent pas de contre-indication formelle à la voie-basse.

La grossesse entraîne des modifications physiopathologiques oculaires chez la mère mais des anomalies peuvent aussi affecter l'œil embryofœtal. L'œil embryofœtal peut être affecté par des malformations, des infections et/ou des tumeurs [1]. Les modifications hormonales et hémodynamiques peuvent entraîner des perturbations oculaires maternelles. La prématurité ou la méthode de procréation peuvent aussi être à l'origine de certaines pathologies. Les anomalies oculaires maternelles peuvent se manifester soit lors de la grossesse normale, soit survenir lors d'une grossesse pathologique, soit enfin lors du travail lié à l'accouchement. Ces anomalies oculaires peuvent apparaître de novo ou se manifester sur une pathologie préexistante dont l'évolution peut en être affectée. Il est alors essentiel d'être attentif à tout symptôme oculaire se manifestant chez la mère et de faire appel à l'avis de l'ophtalmologiste pour éliminer une pathologie. Un rappel sur la pathologie oculaire permet une meilleure compréhension de la physiopathologie et des modifications induites.

Pathologies ophtalmologiques

Rappels de l'anatomie oculaire

Le globe oculaire comporte trois tuniques [2]. Il faut distinguer la tunique externe scléro-cornéenne composée de la cornée en avant et en continuité en arrière avec la sclère, l'uvée ou tunique intermédiaire constituée de l'iris et du corps ciliaire en avant et de la choroïde en arrière (la jonction interne entre l'iris et la cornée forme l'angle irido-cornéen, lieu de résorption de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure du globe régulant ainsi le tonus oculaire), la tunique interne est formée de la rétine neurosensorielle en arrière. En ophtalmoscopie (fond d'œil), la macula, zone de vision centrale et la papille optique, zone d'émergence du nerf optique (tache aveugle), sont observables.

Il comporte aussi deux milieux réfractifs que sont la cornée, hublot transparent, qui présente cinq couches et le cristallin, lentille biconvexe à focale variable, est formé de fibres cristalliniennes contenant des protéines cristallines qui permettent l'accommodation.

Le globe oculaire ou bulbe oculaire est divisé classiquement en deux segments. Le segment antérieur est constitué de la cornée, la chambre antérieure remplie d'humeur aqueuse, l'iris, diaphragme pigmenté (centré par la pupille) et le cristallin. Le segment postérieur est constitué de la cavité vitréenne qui est remplie de vitré, un gel transparent avasculaire et de la rétine. En ophtalmologie, les pathologies sont classées en pathologie du segment antérieur et pathologie du segment postérieur. Les principales pathologies oculaires seront présentées sur le plan général avant d'être décrites comme survenant lors de la grossesse.

Anomalies réfractives

Certaines patientes peuvent présenter des anomalies de réfraction initiales à type de myopie, hypermétropie ou astigmatisme. Durant la grossesse, les modifications hormonales et hémodynamiques peuvent engendrer des conséquences sur la réfraction du globe oculaire, plus ou moins réversibles dans les cas de terrain pathologique [3]. Ce sont les myopies et en particulier les myopies fortes qui doivent être contrôlées du fait du risque de décollement de rétine. Certaines patientes peuvent être

porteuses de lentilles de contact pour corriger les anomalies réfractives et le port de lentilles n'est pas contre-indiqué mais doit être surveillé.

Pathologie oculomotrice lors de la grossesse

Les atteintes oculomotrices préexistantes sévères sont rares. Cependant, la fatigabilité oculaire, les céphalées et l'asthénopie doivent faire suspecter une insuffisance de convergence et des troubles de l'accommodation qui méritent alors un bilan ophtalmologique et orthoptique initial.

Œil et pathologie de la rétine

Les pathologies rétinienues peuvent entraîner des complications cécitantes. Il est donc important d'identifier les patientes à risque rétinien pour envisager un éventuel traitement préventif. L'évaluation des risques rétinienues est essentiellement destinée aux patientes myopes qui présentent des lésions rétinienues périphériques avec potentielles complications à type de décollement de rétine lors des efforts d'accouchement.

Œil et glaucome

Le glaucome est une neuropathie optique qui correspond le plus souvent à une pression intra-oculaire trop élevée. Pour les patientes présentant un glaucome chronique équilibré par un traitement par collyre, il apparaît important qu'elles se fassent suivre régulièrement [4]. Il y a aussi lieu de vérifier la compatibilité du traitement antiglaucomeux avec la grossesse.

Œil et hypertension artérielle

L'hypertension artérielle peut entraîner des lésions rétinienues à type de rétinopathie hypertensive pouvant entraîner une baisse d'acuité visuelle surtout quand la macula (zone de vision centrale) est atteinte. Concernant les patientes hypertendues, le fond d'œil constituera l'élément essentiel de la surveillance accompagnant le contrôle de la pression sanguine.

Œil et diabète

Chez les patientes diabétiques, un examen ophtalmologique complet doit être effectué en début de grossesse pour détecter une rétinopathie diabétique. Celle-ci peut être non proliférante ou

proliférante et, dans les formes sévères, nécessiter rapidement une photocoagulation panrétinienne.

Avis préconceptionnel et suivi de grossesse

Devant toute pathologie oculaire identifiée, un bilan ophtalmologique s'impose. Soit la patiente est suivie régulièrement par son ophtalmologiste, soit il convient de la réadresser pour un bilan. Devant une pathologie oculaire connue, l'ophtalmologiste s'assure de l'efficacité du traitement et la stabilité de l'affection. Ce bilan vise essentiellement à identifier les pathologies rétinienne comme les anomalies réfractives à type de myopie essentiellement forte, et les pathologies rétinienne pouvant se décompenser lors de la grossesse. En particulier, un fond d'œil peut être réalisé à la recherche de lésions périphériques pouvant nécessiter une photocoagulation préventive. La pression intra-oculaire des patientes glaucomateuses est contrôlée avant et durant la grossesse avec une fréquence ajustée en fonction de la sévérité de l'atteinte. Durant la grossesse, tout signe d'appel oculaire et en particulier une baisse d'acuité visuelle doivent être contrôlés par un examen ophtalmologique comportant un fond d'œil. Il permet de dépister les pathologies oculaires décompensées. Dans le cas d'une toxémie gravidique, il constitue un élément essentiel de la surveillance.

Risque et conséquences de la maladie sur la grossesse

Chez la mère

Réfraction oculaire lors de la grossesse

Les anomalies réfractives induites par la grossesse sont le plus souvent dues à des modifications d'hydratation cornéenne [3]. Un œdème cornéen discret et mesurable peut s'observer. Les modifications cornéennes physiologiques ne sont pas limitées à une variation de l'épaisseur [5], mais aussi à celles des rayons de courbure [6]. Une tendance à la myopisation surtout en fin de grossesse est classique et un léger astigmatisme peut être observé au cours du 1^{er} trimestre. L'étude de

Pizzarello [7] montre que 25 % des 83 femmes enceintes étudiées présentent des anomalies visuelles. Ces troubles régressent en général dans les quelques semaines qui suivent l'accouchement. Une intolérance aux lentilles de contact est possible pendant la grossesse, elle serait due à une diminution de la sensibilité cornéenne, entraînant une diminution de fréquence de clignement. L'hypoesthésie cornéenne est habituelle dans la deuxième partie de la grossesse. La physiopathologie de cette hypoesthésie est méconnue, cette dernière se prolonge à peu près 2 mois après l'accouchement [5]. La sécheresse oculaire due à une anomalie du film lacrymal, certainement secondaire aux variations hormonales, engendre une intolérance aux lentilles de contact. Park et al. [6] montrent sur une série de 24 femmes enceintes que 25 % présentent une intolérance aux verres de contact. Néanmoins, la grossesse ne contre-indique pas le port de lentilles mais les patientes peuvent être mises en garde et des larmes artificielles substitutives peuvent être prescrites.

Pathologie oculomotrice lors de la grossesse

Les atteintes oculomotrices peuvent se manifester sous différentes formes. L'insuffisance de convergence et les troubles de l'accommodation sont fréquents [8] lors du 3^e trimestre. Ceci serait dû à une modification du cristallin avec réduction de son index de réfraction [5]. Des paralysies oculomotrices observées dans la pré-éclampsie ont été rapportées, en particulier des paralysies de l'abducens [9]. Ces dernières seraient secondaires à un intense vasospasme des vaisseaux du nerf abducens. Les paralysies du III sont beaucoup plus rares. Néanmoins, devant toute paralysie oculomotrice de la femme enceinte, il faut rechercher systématiquement une autre pathologie, en particulier intracrânienne par une imagerie neuro-radiologique [10].

Œil et pathologie de la rétine

Hémorragies rétinienne

Des hémorragies rétinienne ou entre le vitré et la rétine peuvent être observées spontanément ou secondaires à des efforts, entraînant parfois une baisse d'acuité visuelle. Leur évolution est régressive et favorable.

Décollement de rétine et accouchement

Lors de l'accouchement, les efforts en particulier lors des manœuvres de Valsalva peuvent déclencher ou aggraver certaines pathologies oculaires. Une hémorragie maculaire peut s'observer lors de ces efforts et entraîner une forte baisse d'acuité visuelle. Elle régresse généralement en quelques semaines. Une étude récente a conclu à une aggravation des lésions rétinienues périphériques, avec potentielles complications à type de décollement, liées à la myopie [11]. Ce sont ces lésions qui peuvent être la cause de décollement de rétine lors des efforts d'accouchement. Un examen de la périphérie rétinienne au verre 3 miroirs permet de déceler les lésions qui méritent une photocoagulation préventive au laser. Les patientes fortes myopes nécessitent un suivi rapproché du fond d'œil mais la myopie forte ne constitue pas une indication formelle à une césarienne.

Choriorétinite séreuse centrale

Cette affection touche la rétine maculaire ou centrale (décollement séreux) et des cas ont été rapportés durant les trois trimestres de grossesse [12]. Elle se traduit par une baisse d'acuité visuelle et des métamorphopsies. Son évolution est en général favorable avec récupération de la fonction visuelle. Le diagnostic s'effectue cliniquement au fond d'œil et grâce à la réalisation d'un OCT maculaire. Sa physiopathologie est mal connue mais habituellement les hommes sont plus affectés par cette pathologie (sex-ratio 10:1). Le traitement consiste essentiellement en une surveillance et exceptionnellement par des séances de photocoagulation par laser. Un décollement séreux exsudatif peut survenir lors de la toxémie gravidique.

Œil et glaucome

La pression intra-oculaire subit des variations lors de la grossesse et classiquement diminue soit après le 4^e mois, soit durant toute la grossesse [13]. Cette hypotonie oculaire peut même persister pendant quelques mois après l'accouchement. Il n'y a classiquement pas de corrélation avec la tension artérielle. La physiopathologie de cette hypotonie oculaire serait due à une facilité accrue de

l'évacuation de l'humeur aqueuse. La diminution de la pression veineuse épisclérale pourrait expliquer le phénomène. Les patientes glaucomateuses doivent bénéficier d'un suivi régulier et la compatibilité du traitement antiglaucomateux avec la grossesse doit être vérifiée.

Œil et HTA

Rétinopathie hypertensive et toxémie gravidique

Une hypertension artérielle peut être observée lors de la grossesse chez des patientes présentant une tension normale antérieurement, il s'agit alors d'une toxémie gravidique [14]. Cette toxémie comporte deux stades de gravité. La pré-éclampsie qui se traduit par une HTA, un œdème et une protéinurie. L'éclampsie y associe une crise convulsive. La grossesse peut par ailleurs aggraver une HTA préalable existante qui peut aussi se compliquer de pré-éclampsie ou d'éclampsie [15]. Dans le cadre de la toxémie, les différents symptômes oculaires observés vont de la baisse d'acuité visuelle, aux photopsies, au scotome (anomalie du champ de vision oculaire) et à la diplopie, s'observant dans plus de 20 % des pré-éclampsies sévères et plus de 30 % des éclampsies. Le signe le plus précoce de rétinopathie de la toxémie gravidique un spasme artériolaire localisé. Il a été rapporté dans 40 à 100 % des cas mais est habituellement réversible [16]. Un rétrécissement artériolaire diffus peut survenir dans certains cas, lui aussi réversible [17]. Des signes de rétinopathie hypertensive classique peuvent aussi s'observer qui sont visibles au fond d'œil, tels des hémorragies rétinienues, des exsudats, un œdème rétinien et un œdème papillaire. Ces anomalies peuvent être précisées si nécessaire par une angiographie à la fluorescéine. Il existe de façon certaine une corrélation entre le degré d'atteinte de la rétine et la sévérité de la toxémie. Plus rarement, une atteinte choroïdienne est observée sous forme d'un décollement séreux rétinien exsudatif dans environ 10 % des éclampsies et 1 à 2 % des pré-éclampsies sévères [12], se manifestant par une baisse de vision surtout quand la macula (zone de vision centrale) est atteinte. L'angiographie à la fluorescéine permet de préciser les lésions éventuellement ischémiques visualisées au fond d'œil. Ces décolle-

ments séreux rétiens régressent classiquement en totalité quelques semaines après l'accouchement. Très exceptionnellement, une cécité corticale transitoire peut survenir au cours d'une éclampsie en fin de grossesse. Ces anomalies disparaissent habituellement en quelques jours à quelques semaines. D'autres complications à type d'occlusion de l'artère centrale de la rétine, d'occlusion de la veine centrale de la rétine ou de neuropathie optique ischémique ont été décrites.

Les anomalies oculaires observées lors de la toxémie gravidique justifient un examen ophtalmologique de toute patiente enceinte hypertendue et en particulier présentant une symptomatologie oculaire. Le fond d'œil constituera un élément essentiel de la surveillance de la toxémie et il pourra être complété par un OCT de la rétine.

Anomalies de la coagulation

Lors de la grossesse, différents mécanismes pathologiques tels que l'éclampsie ou la rétention de fœtus mort peuvent entraîner des anomalies de la coagulation. Le processus de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut affecter la macula et/ou la papille optique, avec occlusions des vaisseaux choroïdiens, entraînant ainsi une forte baisse d'acuité visuelle. Un décollement séreux rétinien peut aussi accompagner ces atteintes choriorétiniennes. Le purpura thrombotique thrombocytopénique qui affecte rarement les femmes enceintes peut entraîner lui aussi des hémorragies, des exsudats et un décollement séreux rétinien mais aussi des anomalies du champ visuel [18].

Œil et diabète

Au cours de la grossesse, cinq facteurs de risque majeurs peuvent faire progresser rapidement la rétinopathie diabétique [19, 20]. Ces facteurs sont la sévérité de la rétinopathie diabétique en début de grossesse, la durée du diabète, la rééquilibration importante de la glycémie avant ou pendant la grossesse, l'hypertension artérielle et la grossesse elle-même [21]. Ces facteurs doivent être évalués pour prévoir la surveillance de la rétinopathie diabétique à effectuer. Le suivi sera adapté selon la forme de la rétinopathie non proliférante ou proliférante et en général plus

rapproché qu'habituellement (figure 8.1). Un œdème maculaire peut survenir dans de rares cas lors de la grossesse mais il peut régresser spontanément après l'accouchement, donc son traitement ne doit pas intervenir trop rapidement [22].

Pathologie tumorale

Certaines publications rapportent le diagnostic de mélanome uvéal durant la grossesse, sachant que celui-ci est la tumeur oculaire maligne la plus fréquente. Cette fréquence des mélanomes apparaît [18] plus fréquente que dans la population générale et pourrait être favorisée par la stimulation hormonale accrue des mélanocytes. Les tumeurs quiescentes préexistantes à la grossesse subissent souvent une croissance rapide accélérant le diagnostic. Le diagnostic de cette pathologie repose sur la baisse d'acuité visuelle, le fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine. Le traitement proposé est souvent lourd depuis l'énucléation en passant par la radiothérapie. Le pronostic vital de ces tumeurs découvertes chez la femme enceinte ne différerait pas de celles des patientes non enceintes. Lors de la grossesse, certaines tumeurs cérébrales peuvent croître tels les adénomes hypophysaires ou les méningiomes. Il apparaît alors utile de surveiller régulièrement le champ visuel qui peut s'altérer avec la croissance tumorale. Cette croissance pourrait être induite par l'imprégnation hormonale œstrogénique et progestative.

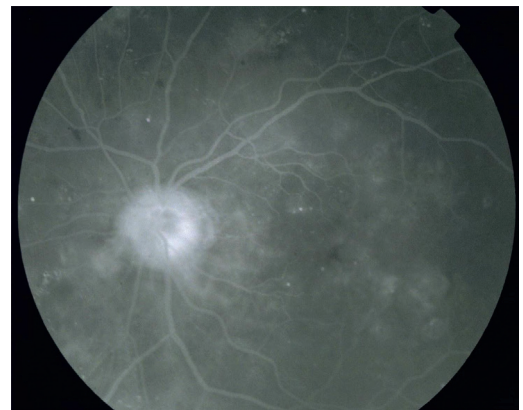


Figure 8.1. Rétinopathie décompensée lors de la grossesse.

Ceil et HTIC

Un œdème papillaire peut être observé lors de la grossesse en particulier chez les femmes avec une surcharge pondérale. Il peut s'agir d'une simple hypertension intracrânienne bénigne ou d'une pathologie plus sévère à type de thrombose des sinus crâniens favorisée par l'hypercoagulabilité. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale peut avoir une indication. Rarement, il peut s'agir d'une neuropathie optique dans le cadre d'une maladie systémique.

Chez le fœtus

Bien que les malformations oculaires embryofœtales congénitales ainsi que les pathologies infectieuses et tumorales du globe correspondantes soient relativement rares, leur reconnaissance et leur dépistage sont souhaitables. Les anomalies sévères sont le plus souvent mises en évidence par les équipes entraînées lors du dépistage par l'échographie morphologique anténatale réalisée vers 22 semaines d'aménorrhée [1]. Ces anomalies sont essentiellement les microphtalmies et anophtalmies, les cataractes congénitales (figure 8.2), les glaucomes congénitaux et les colobomes. Par ailleurs, les pathologies de la prématurité surviennent lorsque le fœtus n'a pas encore fini sa maturation en particulier la finalisation de sa vascularisation rétinienne (rétinopathie des prématurés). Le dépistage des malformations embryofœtales est de plus en plus performant et doit faire rechercher d'autres anomalies systémiques et chromosomiques associées. Il y aura éventuellement lieu de discuter d'une éventuelle proposition d'interruption de grossesse si le



Figure 8.2. Cataracte congénitale chez un nouveau-né.

déficit visuel prévisible apparaît majeur. Inhabituelles, les pathologies tumorales oculaires et orbitaires congénitales sont rarement détectées en anténatal [23].

Parmi les atteintes infectieuses, deux types sont susceptibles d'atteindre le globe oculaire de façon majeure [24]. Ce sont les atteintes virales type rubéole ou rétinopathie à cytomégalovirus et les atteintes type toxoplasmose oculaire.

Traitement

Dans les pathologies rétinienues, un traitement préventif peut permettre d'éviter des complications parfois sévères et cécitantes. L'examen ophtalmologique du fond d'œil permet le diagnostic de la lésion menaçante. Les lésions rétinienues périphériques, à type de déchirures ou trous, pouvant entraîner un décollement de rétine méritent une photocoagulation ciblée au laser. Dans la rétinopathie diabétique, les formes sévères peuvent nécessiter rapidement une photo coagulation panrétinienne. Tout traitement à visée ophtalmologique topique ou général, suivi par la patiente, doit faire l'objet d'une vérification pour sa compatibilité avec la grossesse. Le traitement est alors ajusté en fonction de la pathologie.

Suivi post-partum

La plupart des anomalies oculaires légères régressent rapidement après l'accouchement. En particulier, les anomalies réfractives disparaissent dans les quelques semaines qui suivent l'accouchement. Certains cas de syndromes de Claude-Bernard Horner ont été rapportés après une anesthésie épidurale mais sont habituellement transitoires [25]. En revanche, concernant la rétinopathie diabétique et l'hypertension artérielle, une surveillance est à prévoir bien que la régression intervienne le plus souvent. La compatibilité des traitements doit aussi être vérifiée lors de l'allaitement. Enfin, le traitement initial à visée ophtalmologique peut être institué à nouveau à la fin de la grossesse et de l'allaitement selon la pathologie.

Conclusion

La surveillance régulière des patientes à risque tant sur plan ophtalmoscopique que angiographique et surtout plus récemment en OCT permet, si nécessaire, un traitement adapté par photocoagulation. Cette surveillance et cette prévention rétinienne des pathologies systémiques tels la toxémie et le diabète ont permis une éviction des complications cécitantes de la femme enceinte. La coopération étroite entre gynécologues-obstétriciens, pédiatres et ophtalmologistes, permet une prise en charge optimale aussi bien des complications oculaires de la femme enceinte que des anomalies oculaires qui peuvent être survenir chez le fœtus et nouveau-né.

Références

- [1] Bremond-Gignac D, Copin H, Elmaleh M, Milazzo S. Anomalies oculaires fœtales : Apport de l'imagerie anténatale en résonance magnétique. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33 : 350-4.
- [2] Delmas V, Brémont-Gignac D, Douard R, Dupont S. Dictionnaire d'anatomie. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson; 2006.
- [3] Barbazetto IA, Pizzarello LD. Ocular changes during pregnancy. *Compr Ophthalmol Update* 2007; 8 : 155-67.
- [4] Denis D, Touvron G. Conduite à tenir chez une patiente présentant un glaucome pendant la grossesse. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33 : 346-9.
- [5] Millodot MA. review of research on the sensitivity of the cornea. *Ophthalmic Physiol Opt* 1984; 4 : 305-18.
- [6] Park SB, Lindahl KJ, Temnycky GO, Aquavella JV. The effect of pregnancy on corneal curvature. *CLAO J* 1992; 18 : 256-9.
- [7] Pizzarello LD. Refractive changes in pregnancy. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol* 2003; 241 : 484-8.
- [8] Manges TD, Banaitis DA, Roth N, Yolton RL. Changes in optometric findings during pregnancy. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64 : 159-66.
- [9] Barry-Kinsella C, Milner M, McCarthy N, Walshe J. Sixth nerve palsy : an unusual manifestation of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83 : 849-51.
- [10] Milazzo S, Mikou R, Berthout A, Bremond-Gignac D. Comprendre les troubles de la réfraction et les problèmes oculo-moteurs pendant la grossesse. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33 : 368-71.
- [11] Neri A, Grausbord R, Kremer I, et al. The management of labor in high myopic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19 : 277-9.
- [12] Al-Mujaini A, Wali U, Ganesh A, Montana C. Natural course of central serous chorioretinopathy without subretinal exudates in normal pregnancy. *Can J Ophthalmol* 2008; 43 : 588-90.
- [13] Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, Chang MA, Pasquale LR, Grosskreutz CL. The course of glaucoma during pregnancy : a retrospective case series. *Arch Ophthalmol* 2006; 124 : 1089-94.
- [14] Sheth BP, Mieler WF. Ocular complications of pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12 : 455-63.
- [15] Jaffe G, Schatz H. Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol* 1987; 103 : 309-15.
- [16] Chaîne G, Attali P, Gaudric A, Colin MC, Quentel G, Coscas G. Ocular fluorophotometric and angiographic findings in toxemia of pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 : 1632-5.
- [17] Bremond-Gignac D, Copin H, Goubet R, Merviel P, Luton D, Milazzo S. Œil et grossesse. *EMC* 2012; 1-7 5-048-G-10.
- [18] Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32 : 219-38.
- [19] Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16 : 308-14.
- [20] Gaucher D, Saleh M, Sauer A, Averous L, Bourcier T, Speeg-Schatz C. Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33 : 355-61.
- [21] Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? *CurrDiab Rep* 2002; 2 : 327-30.
- [22] Oguz H. Diabetic retinopathy in pregnancy : effects on the natural course. *Semin Ophthalmol* 1999; 14 : 249-57.
- [23] Shields JA, Shields CL. Orbital cysts of childhood-classification, clinical features, and management. *Surv Ophthalmol* 2004; 49 : 281-99.
- [24] Mets MB, Chhabra MS. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol* 2008; 53 : 95-111.
- [25] Digre LB. Neuro-ophthalmology and pregnancy : what does a neuro-ophthalmologist need to know? *J Neuroophthalmol* 2011; 31 : 381-7.

Pathologies cardio-pulmonaires

CHAPITRE 9

PLAN DU CHAPITRE

Présentation de la pathologie

Épidémiologie, conséquences et pronostic de l'HTAP au cours de la grossesse

Épidémiologie

Conséquences de l'HTAP sur la grossesse et pronostic

Prise en charge de l'HTAP au cours de la grossesse

Mesures générales et traitement médical conventionnel

Traitements spécifiques de l'HTAP

Inhibiteurs calciques

Époprosténol

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Recommandations

Mode d'accouchement et prise en charge anesthésique

Prise en charge et suivi post-partum

Conclusion

Épidémiologie des valvulopathies et conséquences sur la grossesse

Avis préconceptionnel

Évaluation clinique

Échocardiographie doppler

Évaluation à l'effort

Examens radiographiques

Stratification du risque

Risque inhérent aux valvulopathies durant la grossesse

Rétrécissement mitral

Rétrécissement aortique

Valvulopathies régurgitantes

Valvulopathies opérées

Pronostic fœtal

Suivi de la grossesse en présence d'une valvulopathie

Suivi en post-partum

Place de l'obstétricien dans la prise en charge des cardiopathies maternelles associées à la grossesse

Diagnostic d'asthme au cours de la grossesse

L'asthme peut-il retentir sur la grossesse ?

La grossesse influence-t-elle le contrôle des symptômes d'asthme ?

Les traitements de fond de l'asthme peuvent-ils être administrés quotidiennement pendant la grossesse ?

Comment adapter le traitement de fond ?

Comment traiter une exacerbation ?

Peut-on prévenir la survenue de l'asthme chez le nouveau-né ?

Conclusion

Généralités sur la mucoviscidose

Projet de grossesse et conseil génétique

Impact de la grossesse sur la maladie

Sur la fonction respiratoire

Sur la fonction endocrine et l'état nutritionnel

Survie

Impact de la maladie sur la grossesse

Pronostic obstétrical

Conduite à tenir : prise en charge d'une parturiente

Grossesse chez les transplantées pulmonaires

Complications maternelles

Complications obstétricales et infantiles

Synthèse pratique

Conclusion

Définitions

Prise en charge préconceptionnelle pour les patientes hypertendues

Recherche d'HTA secondaire

Règles hygiéno-diététiques

Traitement

Comment mesurer la pression artérielle pendant la grossesse ?

Objectifs du contrôle tensionnel

Quel traitement antihypertenseur choisir pendant la grossesse ?

Prise en charge pendant la grossesse

Prise en charge post-partum

Allaitement

Risque de récurrence et suivi à long terme

Conclusion

Syndrome coronaire aigu, infarctus : définitions

Épidémiologie, risque maternel et fœtal

Étiologie

Diagnostic

Avis préconceptionnel et suivi cardiologique durant la grossesse

Traitement du SCA

Revascularisation myocardique

Traitement médicamenteux

Travail et accouchement

Suivi en post-partum

Conclusion

Adaptation cardiovasculaire normale au cours de la grossesse

- Aux 1^{er} et 2^e trimestres
- AU 3^e trimestre et à terme
- Travail et péri-partum
- En post-partum

Conséquences hémodynamiques la grossesse sur l'équilibre de la cardiopathie

Avis préconceptionnel : évaluation du risque maternel et fœtal

- Évaluation clinique
- Estimation du risque fœtal

Prise en charge de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum

Conditions spécifiques

- Cardiopathies non cyanogènes, avec shunt
- Cardiopathies non cyanogènes, sans shunt
- Sténose valvulaire pulmonaire
- Sténose valvulaire aortique
- Coarctation aortique réparée
- Cardiopathies cyanogènes sans HTAP
- Tétralogie de Fallot opérée
- Transposition des gros vaisseaux palliée à l'étage atrial
- Syndrome d'Eisenmenger
- Ventricule unique et circulation type Fontan
- Atteinte vasculaire aortique

Considérations spéciales

- Anticoagulation

Prophylaxie endocarditique

Conclusion

Avis préconceptionnel

- Contraception
- Mise en route de la grossesse
- Conseil génétique
- Vaccinations recommandées avant de débiter la grossesse

Suivi de grossesse

- Surveillance du rejet cardiaque
- Infections
- L'accouchement

Risques et conséquences

- De la maladie sur la grossesse : risques fœtaux
- Fausse couches spontanées et mort fœtale in utero
- Prématurité
- Retard de croissance intra-utérin
- Malformations
- De la grossesse sur la maladie : risques maternels
- Risques cardiovasculaires
- Hypertension artérielle
- Pré-éclampsie
- Risques pour le greffon
- Risques psychologiques

Traitement

- Pendant la grossesse
- En post-partum immédiat
- Allaitement

Suivi en post-partum

Conclusion

9.1. Hypertension artérielle pulmonaire et grossesse

X. Jaïs, A.G. Cordier, M.-V. Sénat, M. Humbert

Points clés

- L'HTAP survient le plus souvent chez les femmes en âge de procréer.
- La grossesse reste contre-indiquée dans la majorité des cas.
- Les patientes enceintes et porteuses d'une HTAP doivent être informées du risque élevé de décès maternel et fœtal et une interruption de grossesse doit être discutée systématiquement.
- Les patientes qui choisissent de poursuivre leur grossesse doivent être traitées précocement par des thérapies ciblées et prises en charge dans un centre spécialisé dans l'HTAP où elles pourront bénéficier d'un suivi multidisciplinaire rapproché.

Présentation de la pathologie

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg associée à un débit cardiaque normal ou réduit et à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion normale (≤ 15 mmHg) mesurés lors d'un cathétérisme cardiaque droit [1]. L'HTAP est une maladie qui touche les artères pulmonaires de petit calibre qui sont le siège d'un intense remodelage vasculaire. L'HTAP est caractérisée par l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires qui entraîne une défaillance ventriculaire droite et aboutit finalement au décès. L'HTAP peut être classée comme idiopathique (HTAPi), en l'ab-

sence de cause identifiée ou héritable (HTAPh), en cas d'antécédents familiaux. Elle peut être également associée à d'autres pathologies ou conditions comme les connectivites (sclérodermie en particulier), les cardiopathies congénitales, l'hypertension portale, l'infection par le VIH ou l'exposition à certains médicaments, notamment les anorexigènes [1]. La prévalence de l'HTAP en France est d'environ 15 cas par million d'adultes et l'incidence de 2,4 cas par million d'adultes et par an [2]. L'âge de survenue est très variable avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans, mais cette maladie peut se rencontrer à tous les âges. La prédominance féminine est une donnée habituelle avec environ deux cas féminins pour un homme affecté. L'HTAP survient donc le plus souvent chez les femmes en âge de procréer.

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP, les manifestations ne traduisant en effet que le retentissement de la maladie sur le cœur droit. La dyspnée d'effort est le signe le plus souvent retrouvé (95 % des cas) et elle est le plus souvent sévère au moment du diagnostic (75 % des patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA) [2]. Des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes peuvent survenir en particulier à l'effort. À l'examen, on retrouve classiquement un éclat de B2 au foyer pulmonaire et parfois des signes d'insuffisance ventriculaire droite. L'échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP, elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique par la mesure de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide. L'échographie retrouve en général une dilatation des cavités droites associée à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire.

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic d'HTAP qui est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg associée à un débit cardiaque normal ou réduit et à une pression artérielle pulmonaire d'occlusion normale (≤ 15 mmHg).

Lorsque l'HTAP est confirmée, il est nécessaire d'effectuer, lors de ce même cathétérisme, un test de vasoréactivité (par monoxyde d'azote inhalé) qui permettra de dépister les patients qui pourront

bénéficier d'un traitement prolongé par les inhibiteurs calciques. Le cathétérisme cardiaque droit est donc un examen fondamental pour évaluer la gravité de l'HTAP mais également pour guider les décisions thérapeutiques. Les autres examens indispensables à la classification de l'HTAP lors de l'évaluation diagnostique sont la tomodensitométrie thoracique, la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion, les épreuves fonctionnelles respiratoires, l'échographie abdominale avec doppler du tronc porte, la sérologie VIH et la recherche de facteurs anti-nucléaires.

Une fois le diagnostic établi, il est bien évidemment nécessaire de débiter une thérapeutique adaptée. Le traitement de l'HTAP a pour but de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. Les traitements actuels de l'HTAP ont pour cible la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires. Il existe actuellement trois classes thérapeutiques :

- les antagonistes des récepteurs de l'endothéline administrés par voie orale (bosentan et ambrisentan) ;
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 également administrés par voie orale (sildénafil et tadalafil) ;
- les dérivés de la prostacycline administrés par perfusion intraveineuse continue (époprosténol), par perfusion continue sous-cutanée (tréprostinil), par voie inhalée (iloprost).

À côté des médicaments ciblant la dysfonction endothéliale, d'autres thérapeutiques sont disponibles, en particulier les vasodilatateurs comme les inhibiteurs calciques chez les très rares patients « répondeurs » lors du test de vasoréactivité avec le NO, les anticoagulants, les diurétiques.

Le choix du traitement repose sur différents paramètres. En cas de réponse positive au test de vasoréactivité, un traitement par inhibiteur calcique aux doses maximales tolérées doit être introduit [1]. Dans les autres cas, le choix du traitement initial dépend autant de l'expérience des équipes que de l'état clinique du patient et de ses préférences en raison de l'absence de données comparant les différents traitements entre eux. La plupart des experts recommandent pour

les HTAP sévères (classe fonctionnelle IV de la NYHA) un traitement de première intention par prostacycline en injection intraveineuse continue (époprosténol) [1]. Dans cette situation, un traitement combiné d'emblée comprenant de l'époprosténol et un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) peut également être proposé [1]. Pour les malades en classe fonctionnelle III de la NYHA, la stratégie thérapeutique consiste à débiter par une monothérapie voire parfois une bithérapie par un ARE et/ou un IPDE5 et/ou une prostacycline [1]. Enfin, pour les formes moins sévères d'HTAP (patients en classe fonctionnelle II de la NYHA), les recommandations européennes préconisent l'utilisation d'une monothérapie par un ARE ou un IPDE5 [1].

Au cours des dix dernières années, les avancées thérapeutiques réalisées dans le domaine de l'HTAP ont permis d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients souffrant d'HTAP.

Cependant, malgré ces progrès thérapeutiques, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de cette maladie. Ainsi, la survie à 3 ans est actuellement de 67 % pour un patient nouvellement diagnostiqué [3].

Épidémiologie, conséquences et pronostic de l'HTAP au cours de la grossesse

Épidémiologie

Les seules données concernant l'évaluation de l'incidence de l'HTAP au cours de la grossesse proviennent d'une grande enquête américaine. Cette enquête réalisée entre 2002 et 2004 a répertorié 182 patientes atteintes d'HTAP sur 11,2 millions d'accouchements [4].

Conséquences de l'HTAP sur la grossesse et pronostic

L'accroissement du volume sanguin et du débit cardiaque (DC) observé pendant toute la grossesse, mais également l'augmentation de la volémie qui suit habituellement l'accouchement, sont le plus souvent mal tolérés chez les patientes souffrant d'HTAP. En effet, le remodelage vasculaire

siégeant au niveau des artères pulmonaires de petit calibre réduit la surface totale du lit vasculaire pulmonaire, limite les possibilités de vasodilatation et entraîne donc une diminution de la capacité de recrutement vasculaire pulmonaire. La conséquence de l'augmentation du DC observée pendant la grossesse est donc un accroissement des résistances vasculaires pulmonaires. La résultante est une augmentation de la postcharge du ventricule droit (VD) à l'origine d'une aggravation de la dysfonction du VD [5].

L'apparition ou la majoration rapide d'une dyspnée, des syncopes et des douleurs thoraciques constituent les symptômes les plus souvent observés au cours de la grossesse chez les patientes souffrant d'HTAP. Il est intéressant de noter que le diagnostic d'HTAP est souvent connu avant la grossesse chez les patientes avec une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (de 76 % à 81 % des cas), alors qu'il est fréquemment fait pendant la grossesse dans le cas d'une HTAP idiopathique (de 26 % à 45 % des cas) [6, 7]. Une aggravation de l'HTAP est habituellement observée entre la 20^e et la 24^e semaine de gestation, quand les modifications hémodynamiques liées à la grossesse sont maximales [5]. Les patientes sont ainsi fréquemment admises à l'hôpital avant le terme théorique de leur grossesse en raison d'une détérioration clinique, comme l'indiquent des séries américaines où l'HTAP multiplie par cinq le risque d'hospitalisations anténatales [4]. Le taux de mortalité maternelle rapporté actuellement dans la littérature varie entre 12 % et 33 % selon les études et le type d'HTAP [6, 8]. La majorité des décès surviennent pendant la période du post-partum, principalement au cours du mois qui suit l'accouchement [6–9]. Il ressort des différentes études que la gravité de l'HTAP, qu'un diagnostic et une prise en charge tardifs de l'HTAP et qu'un accouchement sous anesthésie générale constituent des facteurs de risque indépendants de mortalité maternelle [6–8]. En ce qui concerne le pronostic fœtal, la survie néonatale rapportée varie de 87 % à 89 % et est significativement influencée par le pronostic maternel [7]. Compte tenu des chiffres de mortalité maternelle, les experts internationaux considèrent que la grossesse est contre-indiquée dans l'HTAP et ils recommandent l'utilisation d'une méthode de contraception efficace chez les femmes souffrant d'HTAP et en âge de procréer [1].

Prise en charge de l'HTAP au cours de la grossesse

Si une grossesse survient chez une patiente avec une HTAP connue ou si l'HTAP est détectée tôt pendant la grossesse, une interruption de la grossesse doit être envisagée et réalisée le plus précocement possible, de préférence durant le 1^{er} trimestre [5]. Il apparaît en effet que plus l'interruption de grossesse est tardive plus le risque maternel est élevé. La technique chirurgicale d'interruption de grossesse, sous anesthésie locale, avec évacuation du contenu utérin par aspiration est la méthode de choix au cours du premier trimestre de grossesse. En revanche, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur la tolérance de la technique médicale d'interruption de grossesse chez les patientes avec une HTAP. Par conséquent, cette technique ne doit être proposée et réalisée que dans des centres spécialisés dans la prise en charge de l'HTAP et au cours d'une courte hospitalisation pour surveillance de la tolérance maternelle [5]. Si le couple ne demande pas d'interruption de grossesse ou si l'HTAP est découverte tardivement, le suivi de la grossesse devra être effectué dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'HTAP où une approche pluridisciplinaire faisant intervenir obstétriciens, anesthésistes, pédiatres, spécialistes de l'HTAP sera proposée [5]. Les femmes enceintes atteintes d'HTAP devront alors, en plus du suivi obstétrical classique, être vues au moins une fois par mois pour un examen clinique complet et une échographie cardiaque [5]. Des échographies obstétricales mensuelles seront également réalisées afin de déceler un éventuel retard de croissance intra-utérin qui n'est pas exceptionnel dans l'HTAP [5].

Mesures générales et traitement médical conventionnel

Il est conseillé aux patientes enceintes et souffrant d'HTAP de limiter leur activité physique de manière à ne pas augmenter le travail cardiaque. Les diurétiques sont habituellement évités pendant la grossesse en raison de leur effet sur la volémie. Cependant, en cas de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite,

ils pourront être prescrits pour réduire la surcharge volumique [5]. Le furosémide constitue le diurétique de choix. La dose utilisée devra être adaptée à chaque situation. Un traitement anticoagulant oral par anti-vitamines K (AVK) est en règle générale proposé chez les patients atteints d'HTAPi ou d'HTAPh afin de réduire le risque de maladie thrombo-embolique et les phénomènes de thrombose in situ. Durant la grossesse, l'utilisation des AVK est contre-indiquée notamment au premier trimestre. En conséquence, un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose efficace est souvent recommandé pendant toute la grossesse bien qu'il n'existe aucune étude démontrant un bénéfice supérieur d'un traitement à dose efficace par rapport à un traitement à dose prophylactique [5, 6].

Traitements spécifiques de l'HTAP

L'efficacité et la tolérance des traitements spécifiques de l'HTAP ont très peu été évaluées au cours de la grossesse. En effet, les données concernant leur efficacité et leur tolérance ne reposent que sur l'analyse de cas rapportés dans la littérature où ils ont été utilisés avec succès. La nécessité de leur utilisation au cours de la grossesse ne fait cependant l'objet d'aucune discussion compte tenu du pronostic sombre de l'HTAP dans cette situation. De plus, d'autres études ont démontré que la mortalité était d'autant plus importante que l'HTAP était sévère ou découverte tardivement pendant la grossesse. Par conséquent, l'instauration de ces traitements doit être proposée le plus précocement possible [5].

Inhibiteurs calciques

Chez les patientes identifiées comme « répondeuses » lors du test de vasoréactivité en aigu (inhalation de NO), l'utilisation des inhibiteurs calciques (IC) à forte dose est indiquée [5]. Il arrive parfois que chez ces « répondeuses », le traitement par inhibiteur calcique entraîne une quasi-normalisation de la pression artérielle pulmonaire et de la fonction ventriculaire droite après une utilisation à long terme.

Ces patientes, avec une hémodynamique quasi normale, représentent le seul sous-groupe de patientes atteintes d'HTAP pour lequel la grossesse pourrait être autorisée [5, 8]. Dans cette situation, la nifédipine comme le diltiazem sont d'utilisation sûre pendant la grossesse [5, 6, 8].

Époprosténol

Des études de reproduction chez les rats et les lapins n'ont montré aucune altération de la fertilité et aucune fœtotoxicité à des doses de 2,5 à 4,8 fois plus élevée que la dose recommandée chez l'homme. De nombreux cas rapportés dans la littérature ont décrit l'utilisation de l'époprosténol intraveineux chez des patientes enceintes atteintes d'HTAP dont certaines avec une forme grave de la maladie [6, 8].

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Le sildénafil provoque une vasodilatation artérielle utérine et a des effets bénéfiques sur l'épaisseur du myomètre. Il y a plusieurs cas rapportés de son utilisation pendant la grossesse chez des patientes présentant une HTAP [6, 8]. Il n'existe en revanche aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du tadalafil au cours des grossesses avec HTAP.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan et l'ambrisentan sont de puissants agents tératogènes chez l'animal. Leur utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse [5].

Recommandations

L'époprosténol intraveineux doit être proposé en première intention chez les patientes en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA et/ou avec une hémodynamique pulmonaire grave. Il doit être débuté le plus tôt possible et peut parfois être associé au sildénafil chez les patientes les plus graves. Le sildénafil par voie orale, en monothérapie, est réservé aux formes non graves de la maladie (patientes en classe fonctionnelle II de la NYHA avec une hémodynamique pulmonaire non grave) [5].

Un algorithme pour la prise en charge des femmes enceintes atteintes d'HTAP est proposé dans la [figure 9.1](#).

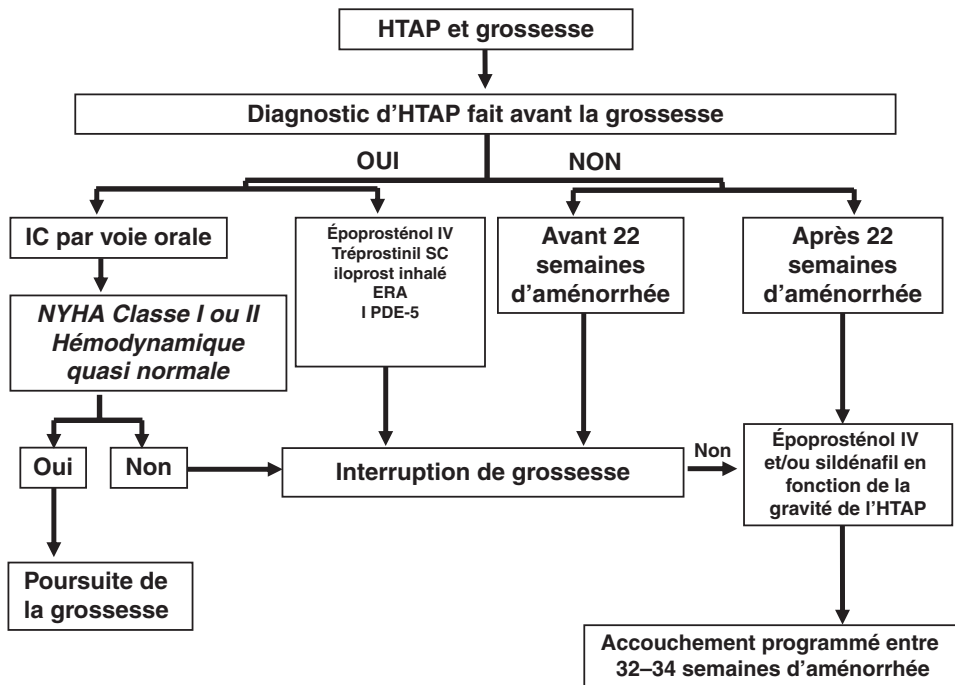
Mode d'accouchement et prise en charge anesthésique

Une prise en charge pluridisciplinaire dans un centre spécialisé pour l'HTAP et une planification de l'accouchement sont essentielles pour le bon déroulement de la grossesse et du post-partum. L'objectif, lors de la prise en charge de l'accouchement, est d'éviter l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et de maintenir la précharge ventriculaire droite. L'accouchement par césarienne programmée vers 32–34 semaines d'aménorrhée et sous anesthésie locorégionale (périrachianesthésie combinée pour un meilleur bloc sensitif) est actuellement proposé dans la quasi-totalité des cas [5, 8, 9]. Il présente en effet l'avantage de se dérouler pendant la journée et permet d'éviter le risque d'un accouchement par césarienne en urgence en plein travail et l'instabilité hémodynamique qui pourrait en découler. Ce choix apparaît d'autant plus approprié que plusieurs études ont rapporté une proportion élevée d'accouchements prématurés (de 59 % à 85 %) chez les patientes souffrant d'HTAP [6, 9].

Une surveillance continue peropératoire par ECG, oxymétrie de pouls et un monitoring de la pression artérielle par voie sanglante sont toujours conseillés au moment de l'accouchement [5,9].

Prise en charge et suivi post-partum

La période du post-partum est le moment le plus critique en raison du risque majeur de poussée aiguë d'HTAP [5–9]. Les recommandations actuelles proposent de poursuivre une surveillance maternelle étroite pendant au moins 72 heures post-partum dans une unité de soins intensifs [5, 9]. Le NO inhalé et l'époprosténol intraveineux peuvent être utilisés en cas de poussée d'HTAP du post-partum. Des vasopresseurs



IC = inhibiteur calcique ; ERA = antagoniste des récepteurs de l'endothéline ; I PDE-5 = inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

Figure 9.1. Algorithme de prise en charge des femmes enceintes atteintes d'HTAP.

IC = inhibiteur calcique ; ERA = antagoniste des récepteurs de l'endothéline ; I PDE-5 = inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

et/ou des inotropes (dobutamine et noradrénaline) peuvent également être nécessaires en cas d'hémodynamique instable. Le traitement par anticoagulant est généralement indiqué dans la période post-partum compte tenu du haut risque de maladie thromboembolique veineuse. L'héparine non fractionnée ou une HBPM peuvent généralement être reprises 12 heures après l'accouchement, en l'absence de saignement persistant [5, 9].

Conclusion

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de l'HTAP au cours de la grossesse, la morta-

lité maternelle reste élevée. Par conséquent, la grossesse reste contre-indiquée dans la majorité des cas chez les patientes atteintes d'HTAP. Les patientes enceintes et porteuses d'une HTAP doivent être informées du risque élevé de décès maternel et fœtal et une interruption de grossesse doit être discutée systématiquement. Cette interruption de grossesse doit être réalisée le plus tôt possible lorsqu'elle est acceptée par la patiente. Les patientes qui choisissent de poursuivre leur grossesse doivent être traitées précocement par des thérapies ciblées incluant l'époprosténol intraveineux et/ou le sildénafil oral. La prise en charge de ces patientes devra alors être effectuée dans un centre spécialisé dans l'HTAP où elles pourront bénéficier d'un suivi multidisciplinaire rapproché.

Références

- [1] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34 : 1219–63.
- [2] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 : 1023–30.
- [3] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122 : 156–63.
- [4] Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008; 111 : 927–34.
- [5] Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 : 681–8.
- [6] Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30 : 256–65.
- [7] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy : a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 : 1650–7.
- [8] Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40 : 881–5.
- [9] Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy : mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102 : 1133–7.

9.2. Valvulopathies et grossesse

B. lung, D. Luton

Points clés

- Toute valvulopathie devrait être évaluée avant la grossesse afin d'en évaluer le risque et d'envisager si nécessaire un traitement préventif.
- Les valvulopathies sténosantes sont mal tolérées en cours de grossesse. Elles doivent être étroitement surveillées et un traitement cardiologique interventionnel peut être indiqué en cours de grossesse.
- La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle comporte un risque fœtal élevé et ne doit être envisagée que quand le pronostic vital maternel est compromis.
- La présence d'une prothèse mécanique expose à un risque élevé de complications thrombo-emboliques maternelles durant la grossesse, quelles que soient les modalités du traitement anticoagulant.
- L'accouchement doit être planifié par une collaboration multidisciplinaire entre obstétriciens, anesthésistes et cardiologues en fonction du type de valvulopathie et de sa tolérance durant la grossesse.

Les valvulopathies sont rares chez la femme jeune mais représentent la seconde cause des cardiopathies rencontrées durant la grossesse. Elles exposent à des risques de complications maternelles et fœtales très hétérogènes. Les cardiopathies opérées posant des problèmes spécifiques essentiellement liés au traitement anticoagulant.

Épidémiologie des valvulopathies et conséquences sur la grossesse

Dans les pays occidentaux, les valvulopathies sont le plus souvent d'origine dégénérative et sont donc surtout prévalentes chez les sujets âgés [1]. Les valvulopathies rencontrées chez la femme jeune sont le plus souvent consécutives à un rhumatisme articulaire aigu et plus rarement congénitales. Même si l'incidence du rhumatisme articulaire aigu est devenue quasi nulle dans les pays occidentaux, les valvulopathies rhumatismales sont encore présentes notamment en raison des mou-

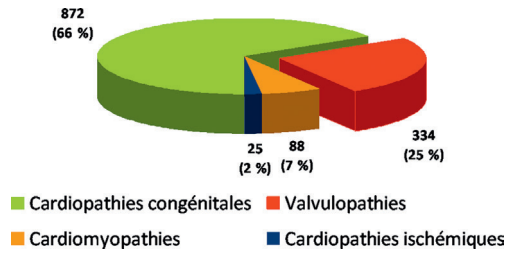


Figure 9.2. Étiologies des cardiopathies présentes durant la grossesse entre 2007–2011 dans le registre de la Société Européenne de Cardiologie [4].

vements migratoires. Elles représentaient 22 % des valvulopathies en Europe en 2001 [2]. Dans les pays en voie de développement, le rhumatisme articulaire aigu est encore endémique et les valvulopathies rhumatismales sont fréquentes, avec une incidence estimée entre 1 et 10 pour 1 000 sur les données cliniques et jusqu'à 20–30 % après dépistage échocardiographique [3].

Dans les pays occidentaux, les valvulopathies représentent le quart des cardiopathies structurales rencontrées durant la grossesse, soit la seconde cause après les cardiopathies congénitales et la première cause de cardiopathie acquise (figure 9.2) [4]. Elles sont de loin la première cause de cardiopathie durant la grossesse dans les pays en voie de développement [5].

En population générale, l'analyse du rapport bénéfice-risque entre l'histoire naturelle des valvulopathies et le risque des interventions conduisent à recommander une correction chirurgicale des valvulopathies sténosantes lorsque la sténose est serrée et symptomatique. En ce qui concerne les valvulopathies régurgitantes, la chirurgie est indiquée lorsque le volume de la fuite est sévère en présence de symptômes ou d'un retentissement sur le ventricule gauche (dilatation ou/et altération de la contractilité) [6]. Les valvulopathies déjà opérées représentent près d'un tiers de l'ensemble des valvulopathies en Europe [2].

Les modifications hémodynamiques physiologiques qui accompagnent la grossesse, en particulier l'augmentation du débit cardiaque, qui atteint 30 à 50 % à partir du 5^e mois, sont particulièrement mal tolérées en cas de valvulopathies sténosantes. L'augmentation du débit cardiaque entraîne en effet une augmentation importante

du gradient transvalvulaire est donc une surcharge de pression en amont. En cas de valvulopathie régurgitante, l'augmentation de la volémie et du débit cardiaque tendent à majorer le volume de la régurgitation, mais ceci est compensé par la tachycardie et la diminution des résistances artérielles systémiques accompagnant également la grossesse. L'accouchement par voie basse s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque de base et surtout d'une augmentation paroxystique durant les contractions utérines. L'accouchement est donc une période à particulièrement haut risque en cas de valvulopathie mal tolérée durant la grossesse. Les modifications hémodynamiques sont atténuées en cas d'analgésie péridurale. La césarienne évite ce stress hémodynamique supplémentaire mais expose à d'autres complications, notamment thrombo-emboliques, hémorragiques et en rapport avec l'anesthésie.

La grossesse accroît également le risque thrombo-embolique en raison de modifications de l'hémostase qui contribuent toutes à une hypercoagulabilité. Les complications thrombo-emboliques posent un problème particulièrement difficile chez les patientes qui ont été opérées d'un remplacement valvulaire par prothèse mécanique avant la grossesse.

Avis préconceptionnel

Évaluation clinique

Lorsque la cardiopathie est connue, l'évaluation avant la grossesse a pour but de déterminer le risque de complications et, le cas échéant, de discuter un traitement préalable de la cardiopathie, voire plus rarement de contre-indiquer la grossesse. Il doit s'agir d'une évaluation multidisciplinaire car le risque de complications obstétricales est également accru en présence d'une cardiopathie.

L'auscultation cardiaque est essentielle car il s'agit de la seule circonstance dans laquelle une valvulopathie peut être diagnostiquée chez une patiente asymptomatique. Le diagnostic auscultatoire est parfois difficile, en particulier en cas de rétrécissement mitral. L'interrogatoire permet d'évaluer la tolérance fonctionnelle de la valvulopathie. Le principal symptôme est la dyspnée qui a une importante valeur pronostique.

Échocardiographie doppler

L'échocardiographie est l'examen clé de la prise en charge de toute valvulopathie. La quantification d'une sténose repose essentiellement sur la mesure de la surface valvulaire et du gradient transvalvulaire. La quantification d'une régurgitation doit prendre en compte des critères quantitatifs, notamment la surface de l'orifice régurgitant et le volume régurgité, qui sont moins sensibles aux conditions hémodynamiques particulières de la grossesse. Il est nécessaire de s'assurer de la cohérence des différents critères de sévérité d'une valvulopathie entre eux et avec les données cliniques. La quantification des diamètres et de la fraction d'éjection du ventricule gauche a un rôle pronostique important en cas de régurgitation valvulaire. L'évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique reflète la tolérance globale de la valvulopathie, en particulier du rétrécissement mitral. L'évaluation des prothèses valvulaires repose surtout sur la mesure du gradient.

Évaluation à l'effort

Lorsqu'il existe des doutes sur le caractère asymptomatique de la valvulopathie, une épreuve d'effort est recommandée avant la grossesse afin d'évaluer la tolérance objective [7]. L'échocardiographie d'effort permet en outre d'évaluer l'évolution des critères de retentissement de la valvulopathie lors d'une augmentation du débit cardiaque.

Examens radiographiques

Ils sont moins utilisés et concernent surtout l'évaluation de l'aorte thoracique par scanner ou imagerie par résonance magnétique. Les dilatations de l'aorte peuvent être associées aux valvulopathies aortiques, notamment dans le syndrome de Marfan et la bicuspidie.

Stratification du risque

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé distingue quatre classes de cardiopathie en fonction de leur risque de complications en cours de grossesse. Les valvulopathies figurant dans la classe 4 correspondent aux conditions à haut risque contre-indiquant la grossesse. Il s'agit des hypertension artérielles pulmonaires sévères,

des dysfonctions sévères du ventricule gauche (fraction d'éjection $< 30\%$), des rétrécissements mitraux ou aortiques serrés et des dilatations de l'aorte ascendante > 45 mm pour le syndrome de Marfan et > 50 mm pour les bicuspidies [7].

Le score CARPREG a été élaboré à partir de cardiopathies congénitales valvulaires et congénitales [8]. Les cinq facteurs de risque sont l'existence d'une obstruction du cœur gauche, une fraction d'éjection du ventricule gauche $< 40\%$, une classe fonctionnelle NYHA $> II$ avant la grossesse et des antécédents de troubles du rythme. Le risque de complications cardio-vasculaires durant la grossesse est de 27 % en présence d'un facteur de risque et de 75 % en présence de deux facteurs de risque ou plus.

Lorsqu'une intervention de remplacement valvulaire est indiquée, le désir d'une grossesse ultérieure est un élément important dans le choix du type de substitut valvulaire.

Risque inhérent aux valvulopathies durant la grossesse

Qu'il s'agisse d'une valvulopathie connue ou diagnostiquée durant la grossesse, le pronostic maternel dépend du type de valvulopathie, de sa sévérité et surtout de sa tolérance. La présence d'une prothèse mécanique pose des problèmes liés aux modalités du traitement anticoagulant. Le pronostic fœtal dépend surtout de la tolérance de la valvulopathie et de la présence d'un traitement anticoagulant oral.

Rétrécissement mitral

Lorsque le rétrécissement mitral est serré, défini par une surface valvulaire $\leq 1,5$ cm², le risque de décompensation cardiaque durant la grossesse est élevé, même si la patiente était asymptomatique avant la grossesse [9]. La survenue d'une décompensation cardiaque est de mauvais pronostic et nécessite alors une prise en charge rapide.

L'évaluation de la tolérance repose sur la recherche d'une dyspnée à l'interrogatoire et sur l'évaluation du gradient transvalvulaire et de la pression artérielle pulmonaire systolique à l'écho-

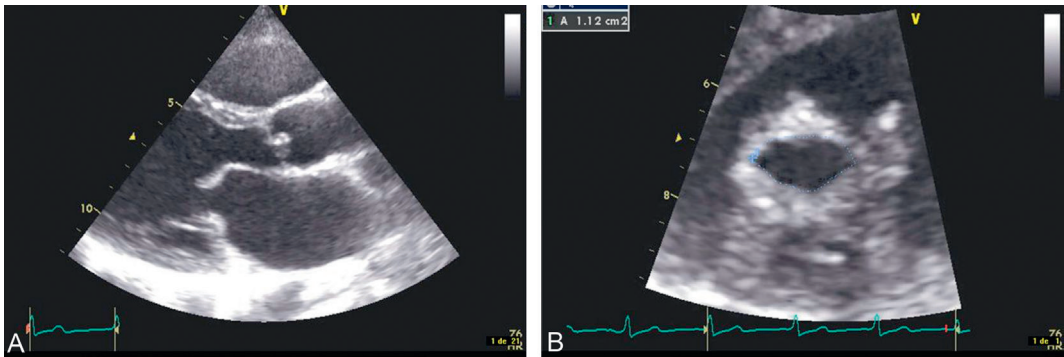


Figure 9.3. Rétrécissement mitral serré (échocardiographie transthoracique).

A. Vue parasternale grand axe. Les feuillets valvulaires sont souples et non calcifiés. B. Vue parasternale petit axe, fusion bicommissurale et surface 1,1 cm².

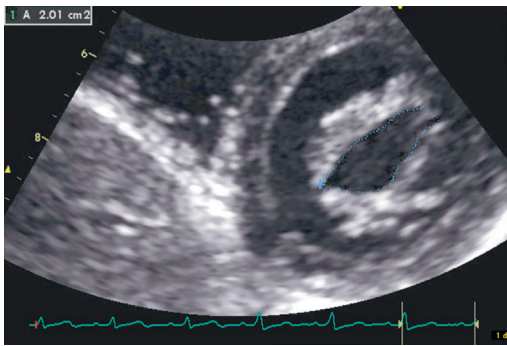


Figure 9.4. Rétrécissement mitral après commissurotomie mitrale percutanée en cours de grossesse (patiente de la figure 9.2).

Échocardiographie transthoracique, vue parasternale petit axe : ouverture bicommissurale et surface 2 cm².

cardiographie. En présence d'une dyspnée d'effort, même modérée (classe II de la NYHA), un traitement bêta-bloquant est indiqué afin de ralentir la fréquence cardiaque à 70–80 battements par minute [7]. Les bêta-bloquants cardiosélectifs, en particulier le métoprolol ou le bisoprolol sont favorisés afin de limiter les interactions avec la motricité utérine.

Lorsqu'une dyspnée sévère (classe III ou IV de la NYHA) ou une hypertension artérielle pulmonaire persiste ou réapparaît malgré le traitement bêta-bloquant, des diurétiques de l'anse doivent être associés. Il est alors surtout nécessaire d'envisager une commissurotomie mitrale percutanée par ballonnet en cours de grossesse afin d'éviter des complications hémodynamiques

durant la grossesse ou le péri-partum [7]. La procédure doit être précédée d'une évaluation échocardiographique de l'anatomie valvulaire (figure 9.3), de la quantification d'une éventuelle régurgitation mitrale et de l'élimination d'un thrombus de l'oreillette gauche par une échocardiographie transoesophagienne. La procédure doit être réalisée dans des équipes entraînées et avec des précautions particulières, notamment une protection de l'abdomen par un tablier de plomb. La dilatation mitrale en cours de grossesse permet le plus souvent une amélioration de la fonction valvulaire (figure 9.4) et un accouchement dans de bonnes conditions hémodynamiques et sans complications fœtales [10]. La commissurotomie mitrale percutanée ne doit pas être envisagée chez des patientes asymptomatiques durant la grossesse en raison du risque de complications inhérentes à la procédure, en particulier de complications thrombo-emboliques ou de fuite mitrale aiguë traumatique.

Rétrécissement aortique

Le rétrécissement aortique est plus rare que le rétrécissement mitral chez la femme jeune et le risque de décompensation gravidique est plus faible lorsque la valvulopathie était bien tolérée avant la grossesse [9].

Même en cas de rétrécissement aortique serré, défini par une surface valvulaire $\leq 1,0$ cm², le pronostic est bon si la patiente demeure a- ou paucisymptomatique durant la grossesse (classe I ou II de la NYHA) et si le gradient transaortique

moyen ne dépasse pas 50 mmHg [7]. Même si le gradient est plus élevé, le risque de complications demeure faible tant que la tolérance fonctionnelle est bonne. Il existe en revanche un risque de complications lors de l'accouchement en cas d'efforts expulsifs prolongés.

La discussion de l'indication d'un geste interventionnel en cours de grossesse est donc exceptionnelle en cas de rétrécissement aortique. Le cas échéant, une dilatation aortique par ballonnet doit être privilégiée et suivie après l'accouchement d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical [7].

Lorsque le rétrécissement aortique est dû à une bicuspidie, l'échocardiographie doit rechercher une dilatation de l'aorte ascendante qui a une valeur pronostique propre.

Valvulopathies régurgitantes

Les valvulopathies régurgitantes chroniques sont le plus souvent bien tolérées durant la grossesse, même lorsque la régurgitation est sévère, sous réserve que la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit préservée. La survenue de signes d'insuffisance cardiaque est rare et justifie d'un traitement médical, en rappelant la contre-indication des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine. La tolérance hémodynamique de l'accouchement est bonne. Ce bon pronostic justifie d'éviter le recours à une chirurgie cardiaque durant la grossesse, qui est grevée d'une mortalité foetale élevée, de l'ordre de 20 % [7, 11].

En cas d'insuffisance aortique, l'échocardiographie doit rechercher une dilatation de l'aorte ascendante, en particulier dans le contexte d'une maladie de Marfan ou d'une bicuspidie (figure 9.5). Le risque de dissection aortique est accru durant la grossesse si le diamètre maximal de l'aorte est > 45 mm pour un syndrome de Marfan et 50 mm en cas de bicuspidie, ce qui peut conduire à retenir une intervention préalable [7].

En revanche, la tolérance hémodynamique des régurgitations aiguës est mauvaise car le ventricule gauche n'est pas dilaté et ne peut pas compenser la surcharge de volume. Les régurgitations aiguës sont rares durant la grossesse et se rencontrent surtout en cas d'endocardite infectieuse. Une indication de chirurgie valvulaire peut alors être nécessaire durant la grossesse. Elle doit être précédée d'une extraction foetale si le terme le permet.

Valvulopathies opérées

Le pronostic d'une grossesse est bon sur le plan hémodynamique après une chirurgie valvulaire. Le principal problème est lié aux complications du traitement anticoagulant qui est indispensable en présence d'une prothèse valvulaire mécanique. Les antivitamines K (AVK) traversent le placenta et exposent un risque d'embryopathie d'environ 5 % lorsqu'ils sont prescrits entre la sixième et la douzième semaine. L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne traversent pas le placenta, mais leur utilisation prolongée en cours de grossesse est

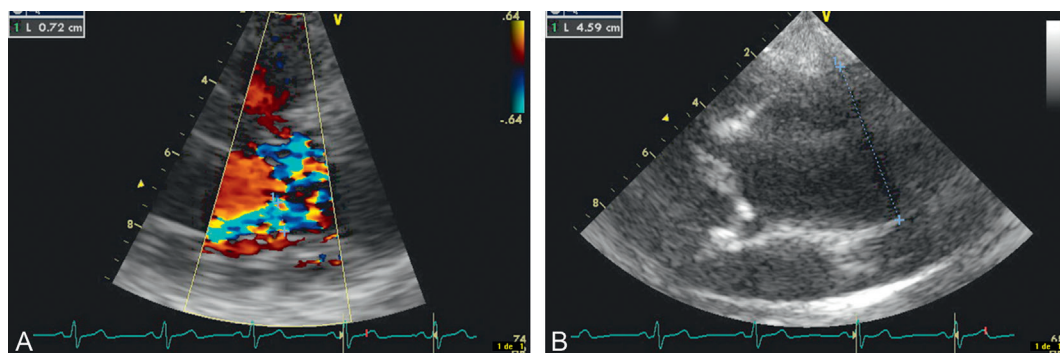


Figure 9.5. Dilatation de l'aorte ascendante associée à une bicuspidie aortique fuyante (échocardiographie transthoracique).

A. Régurgitation aortique sévère au doppler à codage couleur. B. Dilatation de l'aorte ascendant dans sa portion tubulaire (diamètre 46 mm).

associée un risque thrombo-embolique élevé, en particulier de thromboses aiguës de prothèse dont mortalité est élevée. Les nouveaux anticoagulants oraux (anti-IIa et anti-Xa) traversent le placenta et sont contre-indiqués en cours de grossesse. Les bioprothèses ont l'avantage de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant au long cours mais elles se détériorent rapidement chez les sujets jeunes.

Il existe désormais un consensus pour recommander la prescription d'AVK durant le 2^e et le 3^e trimestres de la grossesse, avec un relais par l'héparine vers la 36^e semaine en vue de l'accouchement [7]. Durant le 1^{er} trimestre, le choix entre la poursuite des AVK et un relais par l'héparine dépend notamment du risque thrombo-embolique (plus élevé pour une prothèse mitrale qu'aortique), de l'observance du traitement, du souhait de la patiente informée des différents risques et de la dose d'AVK [7]. Le risque d'embryopathie est plus faible lorsque la posologie d'AVK nécessaire pour atteindre INR cible est < 5 mg de coumadine par jour, ce qui conduit alors à favoriser la poursuite

des AVK durant le 1^{er} trimestre [12]. Même si les études observationnelles disponibles comportent des biais, elles montrent de façon concordante que la poursuite des AVK durant toute la grossesse minimise le risque de complications maternelles (tableau 9.1). [13] Cependant, une grossesse chez une patiente présentant une prothèse mécanique doit être considérée comme une grossesse à haut risque, quelles que soient les modalités du traitement anticoagulant. Lorsque le traitement fait appel à une HBPM lors du 1^{er} trimestre, elle doit être prescrite en deux injections par jour, à dose curative et adaptée sur un dosage de l'activité anti-Xa qui doit être effectué toutes les semaines. Dans les recommandations européennes, l'impossibilité de surveiller régulièrement l'activité anti-Xa est une contre-indication à la prescription d'HBPM [7]. La cible d'activité anti-Xa doit être comprise entre 0,8 et 1,2 U/mL 4 heures après l'injection (tableau 9.2). Même en cas d'adaptation des doses, les HBPM sont associées à un risque thrombo-embolique, notamment de thrombose de prothèse

Tableau 9.1. Complications maternelles et fœtales de la grossesse sous traitement anticoagulant en présence d'une prothèse valvulaire mécanique.

Anticoagulation	Embryopathies (%)	Avortements spontanés (%)	Accidents thrombo-emboliques (%)	Décès maternels (%)
AVK durant toute la grossesse	6,4	25	3,9	1,8
Héparine durant toute la grossesse	0	24	33	15
– faible dose	0	20	60	40
– dose adaptée	0	25	25	6,7
Héparine au 1 ^{er} trimestre puis AVK	3,4	25	9,2	4,2

AVK : antivitamine K.
(D'après Chan et al. [13].)

Tableau 9.2. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour le traitement anticoagulant des prothèses mécaniques durant la grossesse [7].

	Classe	Niveau d'évidence
Les AVK sont recommandés durant les 2 ^e et 3 ^e trimestres jusqu'à la 36 ^e semaine.	I	C
Le changement des modalités d'anticoagulation doit être mis en œuvre en milieu hospitalier.	I	C
Si le travail débute sous AVK, une césarienne est indiquée.	I	C
Les AVK doivent être interrompus et une héparinothérapie à dose adaptée (aPTT $\geq 2 \times$ témoin pour l'HNF ou activité anti-Xa 0,8-1,2 U/mL 4 à 6 heures après l'injection) doit être débutée à la 36 ^e semaine.	I	C

(Suite)

Tableau 9.2. Suite.

	Classe	Niveau d'évidence
Chez les femmes enceintes traitées par HBPM, l'activité anti-Xa doit être mesurée toutes les semaines.	I	C
L'HBPM doit être remplacée par l'HNF intraveineuse au moins 36 heures avant l'accouchement. L'HNF doit être poursuivie 4 à 6 heures avant l'accouchement et reprise 4 à 6 heures après en l'absence de complication hémorragique.	I	C
Une échocardiographie urgente est indiquée chez une femme enceinte avec une prothèse mécanique présentant une dyspnée ou un événement embolique.	I	C
La poursuite des AVK doit être considérée durant le 1 ^{er} trimestre si la dose de warfarine nécessaire à l'anticoagulation est < 5 mg/24 h, après consentement de la patiente informée.	IIa	C
L'arrêt des AVK entre la 6 ^e et la 12 ^e semaine doit être considéré si la dose de warfarine nécessaire à l'anticoagulation est > 5 mg/24 h, avec une substitution par une héparinothérapie : HNF avec un aPTT $\geq 2 \times$ témoin, par voie intraveineuse si haut risque, ou HBPM en 2 injections par 24 h à dose adaptée au poids et à l'activité anti-Xa (0,8-1,2 U/mL 4 à 6 heures après l'injection).	IIa	C
L'arrêt des AVK entre la 6 ^e et la 12 ^e semaine peut être considéré si la dose de warfarine nécessaire à l'anticoagulation est < 5 mg/24 h, avec une substitution par une héparinothérapie à dose adaptée (voir plus haut).	IIb	C
La poursuite des AVK peut être considérée durant le 1 ^{er} trimestre si la dose de warfarine nécessaire à l'anticoagulation est > 5 mg/24 h.	IIb	C
Un traitement par HBPM doit être évité si l'activité anti-Xa ne peut pas être surveillée régulièrement.	III	C

aPTT : *activated partial thromboplastin time*; AVK : antivitamine K; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée.

[14–18]. L'association de faibles doses d'aspirine n'est pas recommandée.

Bien que les prothèses mécaniques soient souvent favorisées chez les sujets jeunes en raison de leur durabilité, le risque élevé de complications en cas de grossesse conduit désormais à privilégier le recours à un substitut biologique chez les femmes jeunes souhaitant une grossesse [6, 7]. Bien évidemment, la patiente doit être informée et accepter la perspective d'une réintervention le plus souvent dans les 10 ans suivant l'implantation de la bioprothèse car la dégénérescence survient rapidement à cet âge, même si elle n'est pas accélérée par la grossesse [19]. Le risque d'une réintervention pour dégénérescence de prothèse est en effet plus faible que celui d'une, et a fortiori plusieurs grossesses en présence d'une prothèse mécanique.

Pronostic fœtal

Le risque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et d'hypotrophie semble plus dépendant de la tolérance fonctionnelle que la valvulopa-

thie elle-même. Il a surtout été documenté en cas de rétrécissement mitral qui est la valvulopathie la plus mal tolérée durant la grossesse [9, 20–22]. Ce risque peut être accru par certain traitement, notamment les bêtabloquants même s'il est souvent difficile de faire la part entre la cardiopathie sous-jacente et la prescription médicamenteuse.

La prescription d'AVK durant le 1^{er} trimestre expose non seulement au risque d'embryopathie mais également d'avortement spontané. Un risque de complications neurologiques fœtales a été évoqué lorsque les AVK sont prescrits durant les 2^e et 3^e trimestre mais n'a pas été confirmé par des études cas-témoin [23, 24].

Suivi de la grossesse en présence d'une valvulopathie

Le suivi doit être adapté au type de valvulopathie à la tolérance fonctionnelle. Il doit être particulièrement vigilant à partir du 2^e trimestre,

qui correspond à la période où l'augmentation du débit cardiaque est maximale. En présence d'un rétrécissement aortique ou mitral serré, le suivi doit être mensuel à partir du 2^e trimestre [7]. La patiente doit être informée de la nécessité d'une consultation rapide en cas d'aggravation des symptômes. Le suivi peut être moins rapproché en cas de valvulopathie régurgitante.

Chez une patiente opérée d'un remplacement valvulaire par prothèse mécanique, le suivi le plus contraignant est celui du traitement anticoagulant avec la nécessité d'un dosage de l'activité anti-Xa hebdomadaire sous HBPM et d'un INR toutes les 2 semaines sous AVK. Toute aggravation rapide de la dyspnée doit conduire à une consultation cardiologique et à une échocardiographie urgente à la recherche d'une thrombose de prothèse.

Quel que soit le type de cardiopathie, une concertation entre obstétriciens, anesthésistes et cardiologues est nécessaire vers la 36^e semaine afin de planifier les modalités de l'accouchement.

L'accouchement par voie basse doit être privilégié lorsqu'il est possible dans des conditions de sécurité hémodynamique, ce qui correspond aux cardiopathies qui restent bien tolérées en fin de grossesse (classes I et II de la NYHA) [7]. Ceci concerne en particulier les régurgitations valvulaires, les sténoses modérées et les rétrécissements mitraux qui ont été traités par commissurotomie percutanée en cours de grossesse. Chez les patientes présentant une dyspnée invalidante (classes III et IV de la NYHA) ou une hypertension artérielle pulmonaire ou en cas de rétrécissement aortique serré, le risque de décompensation hémodynamique peut conduire à privilégier une césarienne sous surveillance hémodynamique [7].

La programmation de l'accouchement chez une patiente présentant une prothèse valvulaire mécanique pose des problèmes spécifiques liés au traitement anticoagulant. Un accouchement par voie basse est généralement envisageable sur le plan hémodynamique. Toutefois, compte tenu des incertitudes concernant la durée du travail, l'accouchement par voie basse peut conduire à des durées d'interruption prohibitives du traitement anticoagulant. De ce fait, le recours à une analgésie péridurale, qui nécessite une interruption préalable du traitement anticoagulant, est le plus souvent contre-indiquée. Le recours à une césarienne programmée peut être envisagé afin de limiter au maximum l'interruption du traitement anticoagulant.

Dans tous les cas, les modalités de l'accouchement doivent être planifiées à l'issue d'une confrontation multidisciplinaire dépendant des ressources locales.

Suivi en post-partum

La surveillance hémodynamique doit demeurer vigilante en post-partum car le débit cardiaque diminue progressivement et ne redevient normal qu'environ une semaine après l'accouchement [25]. Il existe donc un risque de décompensation cardiaque en post-partum, en particulier en cas de valvulopathie sténosante mal tolérée durant la grossesse.

Le traitement médical doit être réadapté avec le retour à une hémodynamique normale. Il doit tenir compte également des contraintes de l'allaitement, qui est contre-indiqué par exemple si la poursuite des bêtabloquants est nécessaire.

En présence d'une prothèse mécanique, le traitement AVK doit être réintroduit après l'accouchement lorsque le risque hémorragique est devenu faible. Un traitement par l'héparine doit être poursuivi tant qu'il persiste un risque hémorragique car il est alors possible de neutraliser rapidement l'effet anticoagulant.

Enfin, en cas de valvulopathie sévère ou mal tolérée durant la grossesse, il est nécessaire de prévoir une réévaluation à distance de l'accouchement afin de discuter une éventuelle indication chirurgicale.

Place de l'obstétricien dans la prise en charge des cardiopathies maternelles associées à la grossesse

- Rôle de conseil préconceptionnel : il est souhaitable pour toute cardiopathie maternelle qu'une consultation permette de faire le point sur les risques liés à la grossesse tant pour la mère que le futur nouveau né mais aussi sur d'éventuelles mesures préventives à prendre (*i.e.* changement d'un traitement anticoagulant...). Bien entendu, cette consultation devra permettre aussi de mettre en place les mesures classiques comme pour toute grossesse, en particulier la prise

d'acide folique en périconceptionnel. Pour mémoire, la dernière revue de la Cochrane Data Base suggère un effet préventif de l'administration d'acide folique dans la survenue de cardiopathies congénitales [26].

- Rôle de pivot lors de ses consultations anténatales pour organiser la prise en charge de la patiente, anticipe la consultation d'anesthésie et faire éventuellement l'interface avec l'équipe d'anesthésie réanimation.
- Gestion en binôme avec le cardiologue, en particulier de l'administration des anticoagulants et des bêtabloquants ainsi que de la surveillance de ces traitements.
- Gestion habituelle de la grossesse avec cependant pour certaines cardiopathies une augmentation de la fréquence des visites; une surveillance particulière de la croissance fœtale (en particulier en cas de prise de bêtabloquant) et un suivi aux explorations fonctionnelles plus précoce (36 SA).
- Gestion en multidisciplinaire de la fin de la grossesse :
 - décision de césarienne et définition du terme et du lieu où celle ci sera pratiqué (par exemple à proximité immédiate d'une unité de soins intensifs),
 - décision de voie basse et planification de celle ci (en particulier pour la gestion des anticoagulants) en prenant bien soin non seulement d'avoir une approche multidisciplinaire mais aussi une bonne communication au sein du service avec en particulier un dossier très clair faisant mention des différentes conduites (tolérance des efforts expulsifs, prévention de l'endocardite, etc.). Ceci permettra aussi de prévenir la patiente sur le risque de non réalisation d'une analgésie péridurale et de lui expliquer les méthodes alternatives.
- Approche génétique, devant toute cardiopathie : l'obstétricien doit évoquer la possibilité d'une pathologie génétique et proposer un conseil, celui a pour but de mettre en évidence certains syndromes dont l'éventuelle gravité justifie ou non un diagnostic prénatal, et plus rarement d'incriminer une anomalie génique identifiée (type syndrome de DiGeorge, syndrome de Marfan, etc.) avec comme conséquence un éventuel diagnostic prénatal moléculaire. Même en cas de cardiopathie congénitale à priori isolée le taux de récurrence est de quelques pour-

cents justifiant une échocardiographie fœtale. Bien entendu, s'il s'agit d'une valvulopathie rhumatismale clairement identifiée toute cette procédure ne doit pas être enclenchée.

En conclusion, le risque de complications est très variable selon le type de valvulopathie, sa sévérité et sa tolérance. La prise en charge multidisciplinaire des problèmes posés par une grossesse chez une patiente atteinte d'une cardiopathie valvulaire doit idéalement débiter avant la grossesse. Elle est également indispensable durant le déroulement de celle-ci et pour la planification de l'accouchement.

Références

- [1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases : a population-based study. *Lancet* 2006; 368 : 1005–11.
- [2] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24 : 1231–43.
- [3] Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8 : 162–72.
- [4] Roos-Hesslink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease : results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 : 657–65.
- [5] Diao M, Kane A, Ndiaye MB, et al. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104 : 370–4.
- [6] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) : The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33 : 2451–96.
- [7] Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 : 3147–97.
- [8] Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104 : 515–21.
- [9] Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 : 893–9.
- [10] Hameed AB, Mehra A, Rahimtoola SH. The role of catheter balloon commissurotomy for severe mitral stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114 : 1336–40.
- [11] Arnoni RT, Arnoni AS, Bonini RC, et al. Risk factors associated with cardiac surgery during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76 : 1605–8.

- [12] Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 : 1637–41.
- [13] Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves : a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 191–6.
- [14] Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92 : 747–51.
- [15] Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis : thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009; 124 : 262–7.
- [16] Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009; 104 : 1259–63.
- [17] Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, et al. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy : a single-center experience. *Haematologica* 2009; 94 : 1608–12.
- [18] McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009; 116 : 1585–92.
- [19] North RA, Sadler L, Stewart AW, et al. Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements. *Circulation* 1999; 99 : 2669–76.
- [20] Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91 : 1382–5.
- [21] Sawhney H, Aggarwal N, Suri V, et al. Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80 : 9–14.
- [22] Malhotra M, Sharma JB, Tripathii R, et al. Maternal and fetal outcome in valvular heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84 : 11–6.
- [23] Van Driel D, Wesseling J, Rosendaal FR, et al. Growth until puberty after in utero exposure to coumarins. *Am J Med Genet* 2000; 95 : 438–43.
- [24] Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy : long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85 : 609–13.
- [25] Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68 : 540–3.
- [26] De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10 : doi : [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007950), CD007950.

9.3. Asthme et grossesse

G. Garcia, C. Taillé

Points clés

- L'objectif principal est d'obtenir un contrôle optimal des symptômes d'asthme tout au long de la grossesse, afin d'éviter l'hypoxie fœtale.
- L'exacerbation d'asthme est une urgence maternelle et fœtale, qui doit être traitée par des corticoïdes systémiques.
- Les corticoïdes inhalés sont la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme pendant la grossesse; la dose quotidienne doit être adaptée à la sévérité et au contrôle de la maladie, comme pour tout asthmatique.
- Il n'y a pas lieu de modifier le traitement de fond si l'asthme était contrôlé avant la grossesse. Il faut systématiquement rechercher la dose minimale de corticoïde inhalé nécessaire au maintien d'un contrôle acceptable des symptômes.

- L'arrêt des corticoïdes inhalés majore le risque d'exacerbations et d'hypoxémie au cours de la grossesse délétères pour le fœtus. La grossesse est donc un temps privilégié pour l'éducation thérapeutique qui permet d'informer et rassurer sur la tolérance des traitements.
- Si l'asthme n'est pas contrôlé avant la grossesse, celle-ci doit être l'occasion de revoir le traitement de fond et d'initier la prise en charge spécialisée pneumologique. La mesure du VEMS reste pertinente pour le suivi de l'asthme au cours de la grossesse.
- L'arrêt du tabac est toujours un objectif primordial au cours de la grossesse.
- Le reflux gastro-œsophagien et la rhinite, qui peuvent aggraver l'asthme, sont fréquents au cours de la grossesse. Ils doivent être traités s'ils sont gênants.

L'asthme est observé chez environ 8 % des femmes enceintes, ce qui en fait la plus fréquente des maladies responsables de complications potentiellement graves au cours de la grossesse [1]. La survenue d'une grossesse chez une femme asthmatique soulève souvent beaucoup d'inquiétudes chez la future maman comme chez de nombreux soignants. Celles-ci sont relatives non seulement aux conséquences du traitement de l'asthme, de l'asthme sur le déroulement de la grossesse, de la grossesse sur le contrôle de l'asthme, mais aussi à la possibilité de transmission de l'asthme à l'enfant. Ces inquiétudes, légitimes, conduisent souvent à l'arrêt du traitement de fond, attitude souvent délétère pour le contrôle des symptômes d'asthme et pour l'enfant à naître. La grossesse peut modifier l'évolution de la maladie asthmatique sans que les mécanismes impliqués ne soient élucidés. Inversement, de nombreuses études ont montré que les femmes asthmatiques enceintes ont un risque augmenté de complications périnatales mais que ces risques sont considérablement diminués lorsque la maladie asthmatique est bien contrôlée. Les consultations régulières, obligatoires pendant la grossesse, permettent la reconnaissance, le diagnostic, l'évaluation régulière de l'efficacité du traitement et la prévention de ses effets secondaires. Les principaux objectifs de la prise en charge de l'asthme au cours de la grossesse sont donc d'obtenir et maintenir un contrôle des symptômes d'asthme le plus parfait possible sans exacerbation tout au long de la grossesse, la croissance harmonieuse du fœtus et l'absence de complications périnatales.

Diagnostic d'asthme au cours de la grossesse

Le diagnostic d'asthme est un diagnostic essentiellement clinique et les symptômes d'asthme ne sont pas modifiés par la grossesse. Ils sont toujours dominés par des épisodes récidivants d'oppression thoracique parfois douloureuse, de toux évoluant par quintes incoercibles, de gênes respiratoires sifflantes diurnes ou nocturnes. Le caractère nocturne des symptômes est toujours un élément péjoratif.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires restent interprétables au cours de la grossesse. Les épreuves

fonctionnelles respiratoires sont donc un examen fondamental en cas de doute sur le diagnostic d'asthme au cours de la grossesse.

L'asthme peut-il retentir sur la grossesse ?

L'asthme est associé à une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance, de prématurité [2], d'hypertension gravidique, de césarienne, d'hémorragie de la délivrance et du risque de malformations (fentes labio-palatines, malformations cardiaques) [3], indépendantes du traitement et donc liées à la maladie. La fréquence de ces complications est d'autant plus importante que l'asthme est sévère ou mal contrôlé en termes de symptômes, et ce indépendamment de la prise de corticoïdes oraux.

Le mécanisme de survenue de ces complications n'est pas clairement identifié. Plusieurs hypothèses, dont l'hypoxémie maternelle et donc l'hypoxémie fœtale, les altérations de la fonction placentaire, le rôle de l'inflammation ou les traitements de l'asthme ont été avancés pour expliquer les conséquences négatives de l'asthme maternel mal contrôlé sur le devenir d'une grossesse. Lors d'un épisode d'asthme aigu grave ou d'une exacerbation sévère, on observe une diminution rapide de la pression partielle en oxygène (PaO_2). Or une diminution, même minime, de la PaO_2 maternelle entraîne des conséquences majeures sur l'oxygénation du fœtus. La répétition fréquente des épisodes d'asthme aigu et donc d'hypoxémie maternelle pourrait être impliquée dans la survenue de complications materno-fœtales. La circulation placentaire est un élément fondamental de la croissance du fœtus [4]. La réponse vasculaire placentaire est significativement diminuée lorsqu'il existe un asthme maternel alors que cette réponse est normale chez les patientes indemnes d'asthme. Les variations du débit vasculaire placentaire chez les patientes asthmatiques mal contrôlées pourraient également être impliquées dans la survenue de complications materno-fœtales. Enfin, la libération de médiateurs inflammatoires d'origine maternelle dans la circulation fœtale peut également participer à ces mécanismes. Quant au traitement de l'asthme, incriminé dans un

premier temps, il a un rôle protecteur, sur la survenue des complications materno-fœtales. Chez les asthmatiques ayant bénéficié d'une prise en charge adaptée visant à limiter les symptômes, les exacerbations et les hospitalisations pour asthme, aucune complication fœtale n'a été observée [5]. Ceci plaide pour une prise en charge active de l'asthme tout au long de la grossesse.

La grossesse influence-t-elle le contrôle des symptômes d'asthme ?

Le retentissement de la grossesse sur l'asthme varie d'une patiente à l'autre, d'une grossesse à l'autre et au cours de la grossesse. Il est classique de considérer que le contrôle des symptômes d'asthme n'est pas modifié par la grossesse chez environ un tiers des femmes, s'améliore dans un autre tiers, et se dégrade dans le dernier tiers [1, 6]. On considère généralement que l'évolution de l'asthme (stabilité, aggravation, amélioration) est identique d'une grossesse à l'autre mais certaines études suggèrent que seulement 50 à 60 % des patientes asthmatiques présentent la même évolution d'une grossesse à l'autre [6].

Les exacerbations d'asthme concernent 20 % des femmes enceintes asthmatiques, et 6 % sont hospitalisées au moins une fois pour asthme au cours de leur grossesse. Les exacerbations surviennent plus volontiers entre 24 et 36 semaines de grossesse [7]. À l'inverse, lorsque l'asthme s'améliore au cours la grossesse, les symptômes sont encore moins fréquents entre 25 et 32 semaines de grossesse. Les symptômes d'asthme restent rares lors du premier trimestre et au cours des 4 dernières semaines de grossesse et pendant l'accouchement [6]. Les symptômes d'asthme au cours du travail semblent en revanche plus fréquemment observés dans la sous population des patientes asthmatiques sévères (10 % de la totalité des patientes asthmatiques).

Le tabagisme, l'obésité et les allergies saisonnières ne semblent pas modifier l'évolution de la maladie asthmatique au cours de la grossesse.

Le risque d'aggravation est logiquement corrélié à la sévérité et/ou au contrôle de la maladie avant la grossesse; plus de 50 % des asthmes

sévères vont se dégrader, contre 8 % des asthmes légers [8]. Plus l'asthme est sévère, plus le risque d'aggravation est important mais toute femme asthmatique est à risque de présenter une exacerbation au cours de sa grossesse. Dans une étude ancienne menée en 1988, 8 % des patientes dont l'asthme était considéré comme «allant mieux» et 17 % de celles considérées comme stables ont fait une exacerbation au cours de la grossesse [6]. Les facteurs pouvant influencer le contrôle de l'asthme au cours de la grossesse ne sont pas très bien identifiés, mais on a évoqué une plus grande susceptibilité des voies aériennes aux infections virales chez la femme enceinte, l'obésité, le tabagisme. Les changements hormonaux provoqués par la grossesse, sont également susceptibles d'influencer l'immunité ou la réactivité bronchique, dans le sens d'une aggravation (prostaglandines) ou d'une amélioration (progestérone, cortisol). En réalité, la survenue d'une exacerbation semble principalement liée à la mauvaise observance des corticoïdes inhalés quotidiens en traitement de fond. Au 1^{er} trimestre de la grossesse, les femmes enceintes réduisent significativement leur consommation de corticoïdes inhalés (-23 %) et de corticoïdes oraux lors des exacerbations (-50 %) [9]. Mais les médecins limitent également leurs prescriptions de corticoïdes : sur 51 femmes enceintes consultant aux urgences pour une exacerbation, seules 38 % recevaient une prescription de corticoïdes oraux à la sortie, contre 64 % des femmes non enceintes. En conséquence, près de 35 % d'entre elles présentaient une nouvelle exacerbation dans les 15 jours [10].

En conclusion, le contrôle de l'asthme au cours de la grossesse est influencé par la grossesse elle-même, par la sévérité de la maladie asthmatique avant la grossesse, et par une sous-utilisation des corticoïdes inhalés.

Les traitements de fond de l'asthme peuvent-ils être administrés quotidiennement pendant la grossesse ?

En dépit de nombreuses craintes, la plupart des traitements de l'asthme peuvent être utilisés au cours de la grossesse. En cas de doute, il est

souhaitable de se référer au site du centre de référence sur les agents tératogènes de l'hôpital Trousseau (<http://www.lecrat.org>). Les corticoïdes inhalés sont la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme. Ils permettent d'améliorer le contrôle des symptômes, de réduire significativement le risque d'exacerbations et de décès par asthme. L'usage des corticoïdes inhalés est autorisé et recommandé tout au long de la grossesse, à la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle acceptable des symptômes d'asthme (tableau 9.3). Le choix de la béclométasone ou du budesonide est conseillé surtout si le traitement doit être initié au 1^{er} trimestre compte tenu du recul et des données concernant l'utilisation de ces molécules au cours de la grossesse [11]. En revanche, si l'asthme est contrôlé avec un autre médicament, il n'y a pas de raison de modifier le traitement de fond. Les β_2 -mimétiques, de courte ou de longue durée d'action, le montélukast (anta-

goniste des récepteurs aux leucotriènes) et les antihistaminiques de 2^e génération, peuvent être utilisés sans risque pendant la grossesse. Tous les traitements inhalés peuvent être utilisés pendant l'allaitement. En revanche, celui-ci est déconseillé en cas de prise de théophylline, compte tenu du risque d'effets indésirables (type hyperexcitabilité) chez l'enfant. Il existe peu de données sur l'usage du montélukast au cours de l'allaitement, incitant à une utilisation prudente. Enfin, la grossesse est souvent un moment privilégié pour proposer une session d'éducation thérapeutique aux patientes, notamment pour rassurer les futures mères sur l'utilisation des traitements. Celle-ci est souvent la meilleure garantie d'une bonne observance du traitement inhalé.

En pratique, au cours de la grossesse, le risque lié à l'utilisation des médicaments de l'asthme est bien inférieur à celui lié à un asthme mal contrôlé en termes de symptômes ou d'exacerbations.

Tableau 9.3. Algorithme de prise en charge de l'asthme.

Algorithme de prise en charge de l'asthme				
Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
β_2-agonistes d'action rapide à la demande				
Pas de traitement De fond	Choisir une option	Choisir une option	Ajouter 1 ou plus	Ajouter un ou plus
	CSI faible dose	CSI faible dose + β-2 LA	CSI forte dose + β-2 LA	Corticoïdes p.o
	Antileucotriènes	CSI dose moyenne ou forte	Antileucotriènes	Anti-IgE
		CSI faible dose + Antileucotriènes	Théophylline LA	
		CSI faible dose + Théophylline		

Critères de contrôle de l'asthme proposé par le GINA 2012 (Global INitiative for Asthma). L'asthme est considéré comme bien contrôlé quand, sur une semaine, l'asthme est limité à des symptômes diurnes et à l'utilisation du traitement de secours moins de 2 fois dans la semaine et moins de 2 j dans la semaine. Le non contrôle est défini par la présence de 3 critères de contrôle partiel. L'existence d'une exacerbation nécessite de reconsidérer le traitement de fond mais ne place pas aussitôt le patient dans la colonne du non-contrôle.

Comment adapter le traitement de fond ?

L'objectif principal est d'éviter la survenue d'une exacerbation d'asthme, en raison des conséquences de l'hypoxémie pour l'enfant. Comme chez tout asthmatique, le traitement doit être adapté en fonction des symptômes (tableau 9.4). Les corticoïdes inhalés en traitement de fond quotidien sont indispensables dès que les symptômes diurnes surviennent plus de deux fois par semaine. La dose ou l'ajout d'autres médicaments sont guidés par les symptômes [11]. Si l'asthme était contrôlé avant la grossesse, il n'y a pas lieu de modifier le traitement de fond. En revanche, si l'asthme était incontrôlé avant la grossesse ou s'il le devient, il est impératif de renforcer (ou d'initier) le traitement de fond. Un suivi pneumologique très régulier jusqu'à l'accouchement est alors indiqué, parallèlement au suivi obstétrical. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) ou du volume expiratoire maximal par seconde

(VEMS) reste pertinente au cours de la grossesse [12]. Comme pour tout asthmatique, l'éducation, l'éviction allergénique, le traitement des comorbidités (notamment le reflux gastro-œsophagien et la rhinite) ne sont pas oubliés. L'arrêt du tabac est toujours un objectif fondamental. L'évolution des symptômes cliniques de rhinite est significativement corrélée à l'évolution clinique de l'asthme [13]. Lors de la seconde moitié de la grossesse, il faut parfois écarter le diagnostic de rhinite hormonale où l'obstruction nasale prédomine et qui disparaît dans les jours qui suivent l'accouchement.

Comment traiter une exacerbation ?

La survenue d'une exacerbation d'asthme au cours de la grossesse doit toujours alerter le médecin, qui doit non seulement évaluer la gravité immédiate de la patiente mais doit aussi garder à l'esprit le risque de souffrance

Tableau 9.4. Critères de contrôle de l'asthme évalués sur une semaine.

Critères de contrôle de l'asthme évalués sur une semaine			
	Contrôle total	Contrôle partiel	Non contrôlé
Symptômes diurnes	≤ à 2j / semaine	> à 2j / semaine	≥ 3 des critères d'asthme partiellement contrôlé en une semaine
Symptômes nocturnes /réveils	Aucun	présence	
Limitation des activités	Aucun	présence	
Utilisation de $\beta 2$ CDA	≤ à 2j / semaine	> à 2j / semaine	
Obstruction : VEMS ou DEP	Normal (> 80 %)	< 80 % th (ou meilleure valeur du patient)	
Exacerbations	Aucune	≥ 1 par an	

*** 1 exacerbation nécessite de reconsidérer le traitement**

Adaptation du traitement de fond de l'asthme proposé par le GINA 2012 (Global Initiative for Asthma). L'objectif est de toujours commencer le traitement de fond par une faible dose de corticoïdes inhalés (CSI) en monothérapie (niveau 2 case orangée). Si les symptômes d'asthme restent mal contrôlés, il est alors nécessaire d'augmenter la dose de quotidienne de CSI (niveau 3 case orangée). L'ajout du LABA n'est recommandé qu'après l'utilisation d'une dose moyenne de corticoïdes inhalés (niveaux 2 et 3 cases bleues).

foetale. Le traitement d'une exacerbation chez une femme enceinte est classique. Il repose sur l'association d'une corticothérapie orale en cure courte (0,5 mg/kg de prednisone per os pendant 7 jours) et de bronchodilatateurs par voie nébulisée. Les corticoïdes par voie systémique pendant le 1^{er} trimestre doivent être utilisés si nécessaires pour la mère. Seule l'utilisation des β_2 -mimétiques par voie intraveineuse est à éviter au cours de la grossesse en raison de la survenue possible d'un œdème pulmonaire cardiogénique. Les anticholinergiques nébulisés peuvent être utilisés si nécessaire.

Peut-on prévenir la survenue de l'asthme chez le nouveau-né ?

La survenue d'un asthme ou d'une atopie chez un nouveau-né est en partie déterminée au cours de la grossesse. Néanmoins, il n'y a pas de preuve pour recommander des régimes d'éviction alimentaire chez les femmes atopiques pendant la grossesse ou l'allaitement. L'allaitement maternel permet de réduire l'incidence de la dermatite atopique et de certaines allergies alimentaires. Il n'y a pas en revanche d'argument démontrant qu'il protège de l'apparition d'un asthme chez l'enfant [14].

Conclusion

L'asthme chez la femme enceinte doit être traité comme chez tout patient asthmatique : avec l'objectif d'un contrôle optimal des symptômes et en évitant les exacerbations délétères pour le fœtus. Les corticoïdes inhalés sont à la pierre angulaire de cette prise en charge avec un rapport bénéfice/risque excellent. Quasiment tous les médicaments habituels de la prise en charge classique de l'asthme peuvent être utilisés au cours de la grossesse. Convaincre la future mère du bénéfice et de l'innocuité du traitement est donc le premier pas dans cette prise en charge.

Références

[1] Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy : preva-

lence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 ; 26 : 29–62.

- [2] Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma : a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 823–30.
- [3] Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma : a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013 ; 120 : 812–22.
- [4] Clifton VL, Giles WB, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PA, Kessell CG, et al. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 546–53.
- [5] Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988 ; 9 : 539–43.
- [6] Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies : a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 509–17.
- [7] Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106(5 Pt 1) : 1046–54.
- [8] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 283–8.
- [9] Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 149–53.
- [10] Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 887–92.
- [11] Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1862–9.
- [12] Dombrowski MP, Schatz M. Bulletins-Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin : clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008 : asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008 ; 111(2 Pt 1) : 457–64.
- [13] Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 89 : 463–6.
- [14] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Nutrition AAoPCo, Immunology AAoPSoAa. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children : the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 183–91.

9.4. Mucoviscidose, greffe pulmonaire et grossesse

V. Keller, D. Grenet, C. Picard, S. De Miranda, O. Picone

Points clés

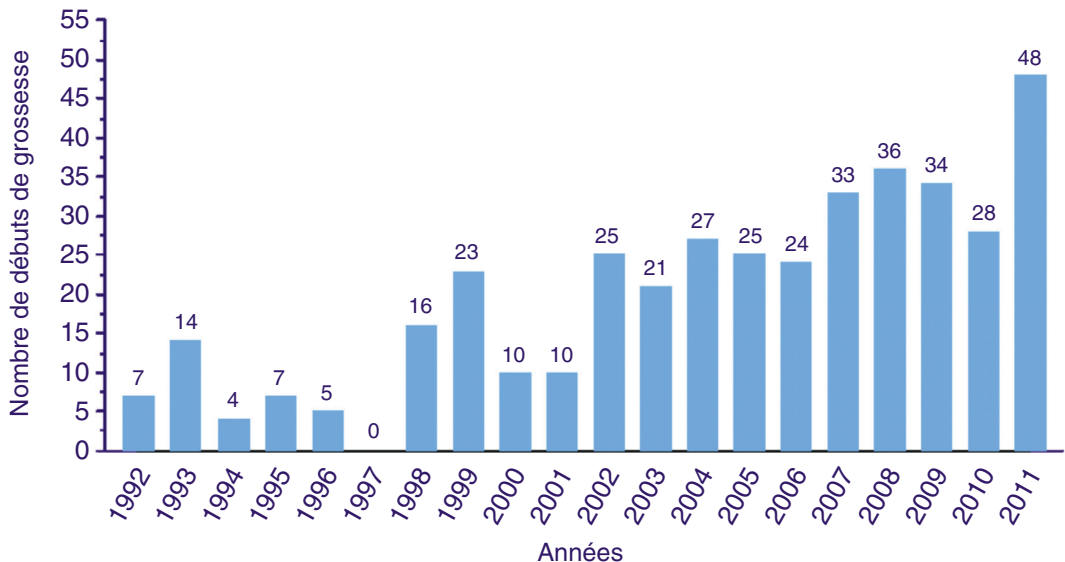
- Maladie génétique autosomique récessive potentiellement grave la plus fréquente en France.
- La maternité est désormais un projet réaliste chez de plus en plus de femmes atteintes de mucoviscidose (MV).
- Un conseil génétique anticipé devrait être la règle dans un couple dont l'un des conjoints est atteint de MV.
- VEMS, diabète et état nutritionnel sont actuellement les principaux facteurs pronostiques reconnus.
- Le maintien d'un bon état nutritionnel est un enjeu majeur dans cette maladie où la dénutrition contribue largement à la morbidité et à la mortalité en aggravant notamment l'atteinte pulmonaire.

Grâce aux progrès thérapeutiques et à une prise en charge en centres spécialisés, à l'améliora-

tion du pronostic de la maladie et de l'espérance de vie au-delà de la 4^e décennie, la maternité est désormais un projet réaliste chez de plus en plus de femmes atteintes de mucoviscidose (MV). En France, en presque 20 ans, l'incidence de nouvelles grossesses a été multipliée par 4 (figure 9.6), et en 2011 le taux de conception était de 32,8/1 000 [1]. L'âge maternel de début de grossesse était alors en moyenne de 28 ans [1]. Aux États-Unis, 211 grossesses ont été recensées en 2011 dans un registre comportant environ 6 000 femmes adultes avec un taux de naissances vivantes de 1,6 pour 100 femmes âgées de 14 à 45 ans [2].

Généralités sur la mucoviscidose

C'est la maladie génétique autosomique récessive potentiellement grave la plus fréquente en France. Son incidence est de 1/4 500 et elle concerne environ 6 000 patients, dont presque la moitié d'adultes.



Registre français de la mucoviscidose 2011

Figure 9.6. Nombre de patientes ayant déclaré une nouvelle grossesse depuis 1992 (avec l'accord des auteurs).

(Source : Registre Français de la Mucoviscidose.)

La fréquence des porteurs sains hétérozygote est de 1/30. Depuis 2002, elle relève d'un dépistage néonatal avec pour objectif la mise en place d'un programme de soins très précoce. Soins et suivi sont effectués dans 49 centres spécialisés, centres de ressources et de compétences de la MV (CRCM).

Le gène CF, situé sur le bras long du chromosome 7, code pour la synthèse d'une protéine de régulation transmembranaire, la protéine CFTR. Elle constitue un canal chlore et participe à la régulation d'autres canaux impliqués dans le transport ionique et les mouvements de sel et d'eau. Dans la MV, la protéine est soit absente au pôle apical des cellules, soit présente mais anormale ou encore en quantité insuffisante, et entraîne une cascade de conséquences : les sécrétions déshydratées et un mucus anormalement visqueux créent des bouchons qui obstruent les canaux excréteurs et progressivement lèsent les tissus puis les organes. CFTR est très largement répandue dans l'organisme. Elle est principalement exprimée par les cellules épithéliales des voies respiratoires basses (trachée et bronches) et hautes (sinus), des canaux du pancréas, des voies biliaires, des glandes sudoripares, de l'intestin et du tractus génital. L'intensité de l'anomalie varie selon le type de mutations du gène, la plus fréquente, delta F508, concerne près de 80 % des patients en France. La variation phénotypique importante repose sur un spectre de plus de 1900 mutations, la plupart très rares : de la forme classique, révélée dans la petite enfance, à des formes atténuées de révélation tardive jusqu'à l'avènement du dépistage néonatal systématique, parfois mono-symptomatiques (présentation ORL ou stérilité masculine par agénésie bilatérale des canaux déférents).

La présentation clinique typique, la plus fréquente, associe une atteinte respiratoire par trouble ventilatoire à prédominance obstructive (dilatation des bronches diffuse compliquée de colonisation par des bactéries dont le spectre évolue avec l'âge du patient) principal facteur pronostique de morbi-mortalité, et une atteinte digestive (malabsorption par insuffisance pancréatique exocrine et troubles de motricité). La prévalence de l'intolérance glucidique et du diabète (atteinte pancréatique endocrine par destruction progressive des îlots de Langerhans) augmente avec l'âge des patients et la moitié sont diabétiques à l'âge de 30 ans. L'atteinte hépatique est, dans les formes graves, caractérisée par une

hypertension portale dont la genèse n'est pas connue. Le maintien d'un bon état nutritionnel est un enjeu majeur dans cette maladie où la dénutrition contribue largement à la morbidité et à la mortalité en aggravant notamment l'atteinte pulmonaire. Peuvent y contribuer : l'augmentation de la dépense énergétique liée à l'infection chronique et à l'insuffisance respiratoire, un mauvais contrôle de l'insuffisance pancréatique, une anorexie relative lors des épisodes infectieux, en cas de douleurs abdominales ou de nausées sous antibiothérapie, un diabète méconnu ou mal équilibré, une éventuelle dépression. Le suivi pluridisciplinaire rapproché est centré sur une prise en charge respiratoire (kinésithérapie, fluidifiants bronchiques, antibiothérapie orale, intraveineuse ou inhalée, de fond ou lors des exacerbations, oxygénothérapie et à terme greffe pulmonaire), digestive et nutritionnelle (extraits pancréatiques, vitaminothérapie, traitement d'un diabète, alimentation hypercalorique, hyperprotidique et hyperlipidique).

Projet de grossesse et conseil génétique

La fertilité des femmes, contrairement à celle des hommes, en général stériles par atrophie bilatérale des canaux déférents, est le plus souvent normale. Comme principaux troubles sont rapportés une puberté retardée (2 ans environ), une aménorrhée secondaire quand l'état de santé n'est pas optimal et un mucus cervical anormalement visqueux qui peut parfois justifier d'une aide médicale à la procréation (insémination intra-utérine). Des études montrent que les patients ont une activité sexuelle peu différente des autres ; et un taux relativement élevé de grossesses non planifiées, délétères puisqu'à risque de survenir sans la préparation physique requise et sans conseil génétique préalable. Elles relèvent d'une contraception qui doit être adaptée, notamment dans certaines situations (antibiothérapies répétées, antécédent de thrombose sur cathéters de longue durée ou quand il existe une hépatopathie, etc.) [3, 4, 5].

Un conseil génétique anticipé devrait être la règle dans un couple dont l'un des conjoints est atteint de MV. Un diagnostic préconceptionnel

doit être proposé avec une recherche étendue des mutations les plus fréquentes du gène CFTR chez le conjoint sain et, en présence d'un allèle muté, de pouvoir discuter de la possibilité d'un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.

C'est un objectif important des soignants des CRCM de pouvoir communiquer les informations concernant la sexualité, la contraception, la reproduction, avec les patientes au moins à partir de l'adolescence puis d'en reparler à l'âge adulte. En dehors du risque de récurrence de la maladie, diverses questions d'ordre éthique peuvent se poser : la responsabilité de la prise de risque, par la malade et son conjoint, d'aggravation de la maladie par la grossesse, le risque de décès prématuré d'une mère d'un enfant encore jeune et/ou d'avoir à mener un projet de transplantation pulmonaire tout en élevant un enfant en bas âge. Une interruption médicale de grossesse peut parfois être discutée en cas de dégradation *per partum* de l'état de santé de la patiente ou quand le fœtus est atteint. Il faut également réfléchir, en cas d'hypofertilité ou de stérilité confirmée, aux indications et surtout aux limites de l'AMP en fonction de l'état clinique des patientes. Enfin, quelle information faut-il donner sur les possibilités d'une grossesse après une greffe quand il est trop tard pour l'envisager avant la greffe ?

Impact de la grossesse sur la maladie

Le principal critère d'évaluation de l'état respiratoire de ces malades est le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique (volume expiré maximal en 1 seconde) mesuré lors d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) réalisées systématiquement et régulièrement (en moyenne 4 fois/an). Il permet de déterminer le niveau d'insuffisance respiratoire : absente (>80 %), minime (79 à 60 %), modérée (59 à 40 %) ou sévère (<40 %). Chez les patients adultes français (en 2011, 2 500 âgés de moins de 40 ans, dont environ 1 200 femmes), le VEMS est < 40 % dans 18 % des cas (<60 % dans 40 %); et en moyenne entre 69 et 64,5 % chez les femmes de 20 à 39 ans [1]. C'est le principal critère pronostique de la maladie en termes de morbi-mortalité.

Chez les parturientes indemnes de MV, il existe une augmentation physiologique de l'insulinorésistance compensée par une augmentation de la sécrétion basale d'insuline, qu'elle soit suffisante ou non (intolérance au glucose, diabète gestationnel). Chez les malades, un diabète apparaît souvent avec l'âge. La grossesse peut donc être une condition de révélation du diabète.

Enfin, l'aspect nutritionnel (poids, BMI) est au cœur de la prise en charge des patients.

VEMS, diabète et état nutritionnel sont actuellement les principaux facteurs pronostiques reconnus. Mais des paramètres EFR plus globaux sont en cours d'étude, notamment mesurés lors d'une épreuve fonctionnelle d'exercice (épreuve d'effort pour déterminer la VO_2 max), qui pourraient aider à une évaluation plus fiable des candidates à la maternité.

Une dizaine d'études rétrospectives se sont intéressées aux spécificités de la grossesse et MV. Les patientes ayant débuté une grossesse présentaient, en préconceptionnel, un meilleur état de santé que les nullipares. Ceci peut être le reflet d'une fertilité meilleure et/ou des conseils prodigués par les équipes médicales. Diagnostiquées plus tôt et donc ayant bénéficié d'une prise en charge adaptée, les patientes enceintes étaient moins souvent homozygotes delta F508 (phénotype plus modéré), leur VEMS préconceptionnel était plus élevé (<50 %) [6] et meilleur en moyenne (74,5 % vs 66,4 % [7] ou 67,5 % vs 61,7 % [8]). Elles étaient moins souvent traitées pour un diabète, avaient un meilleur état nutritionnel de base (52,9 vs 46,4 kg) et présentaient moins de complications spécifiques de la mucoviscidose [8].

La grossesse peut avoir des conséquences sur les différents aspects de la maladie et se pose la question de son impact sur la survie.

Sur la fonction respiratoire

Toutes les études s'accordent pour dire que le VEMS diminue pendant la grossesse, de -13 % à -3 % en fonction des études [7-14]. Les patientes ayant un VEMS bas en pré-partum sont à risque de dégradation rapide de leur état respiratoire dans le post-partum (<50-60 %) [9, 11-13]. Les surinfections bronchiques sont statistiquement plus fréquentes au cours des grossesses [7-12], ainsi que le nombre d'hospitalisations, le besoin de cures d'antibiothérapies IV et le nombre de consultations.

Pourtant, aucune étude ne retrouve de dégradation de la fonction respiratoire chez les parturientes à long terme comparativement aux femmes n'ayant jamais procréé (77 vs 58 % à 10 ans) [7, 8].

Sur la fonction endocrine et l'état nutritionnel

Il a été mis en évidence chez les parturientes atteintes de MV sans diabète préexistant une augmentation du risque relatif de diabète gestationnel par impossibilité d'accroître l'insulino-sécrétion. La prévalence de patientes diabétiques est deux fois plus importante [7, 12–15]. Chez les patientes déclarant un diabète gestationnel (comme chez celles qui étaient déjà touchées), il est recommandé l'utilisation de l'insuline d'emblée avec des objectifs de glycémie très stricts ($\leq$ à 1,2 g/L en post-prandial) tout en substituant une grande part des sucres rapides par des sucres lents, et en préservant absolument des apports caloriques suffisants pendant la grossesse [15]. En post-partum, au moins la moitié des nouveaux diabètes nécessitent un traitement [7–16].

La prise de poids des malades est limitée au cours de la grossesse, entre 3,7 et 8 kg selon les séries [7, 9–13], et ce d'autant plus que le VEMS de début de grossesse est bas (VEMS < 50 %) [12]. La prise en charge nutritionnelle est donc primordiale dès le début de la grossesse, avec si nécessaire un rattrapage pondérale pour les plus petits IMC (< 19,6) si possible en préconceptionnel [15], sinon pendant, éventuellement grâce à des supports d'alimentation entéraux voire parentéraux.

Survie

Historiquement, le risque de mortalité paraissait globalement élevé mais plus faible en l'absence d'insuffisance pancréatique et lorsque le VEMS pré-partum était > 50 % [5, 7]. L'infection chronique à *Burkholderia cepacia* (BC) est identifiée comme un facteur de mauvais pronostic maternel associé à une dégradation sévère de la fonction respiratoire, une perte de poids au cours de la grossesse, et une mortalité plus importante dans le post-partum [8, 10, 13]). Mais dans l'étude princeps [13], les 4 patientes colonisées par ce germe étaient aussi des insuffisantes respiratoires sévères (4 des 5 femmes dont le VEMS était < 50 %).

Les résultats des études plus récentes, après ajustement pour les différents critères de sévérité de la maladie (âge, VEMS, poids, etc.), montrent que la grossesse ne serait pas associée à un risque plus important de décès et que la survie à long terme (10 ans) est meilleure chez les femmes parturientes [12]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les femmes plus gravement atteintes conçoivent très peu. Mais aucune surmortalité dans les groupes stratifiés en fonction de la sévérité de la maladie n'a été mise en évidence [8, 10, 13].

Mais il faut quand même se garder d'un optimisme exagéré, en particulier du fait du petit nombre de grossesses rapporté dans les groupes de VEMS les plus bas, et prendre en compte les décès précoces ou survenant à moyen terme (dans les 3 ans post-partum) décrits chez les insuffisantes respiratoires sévères [11, 13, 16].

Impact de la maladie sur la grossesse

Pronostic obstétrical

Les données concernant ce point sont rares dans la littérature.

Le taux d'interruptions médicales de grossesse, le plus souvent en raison de la pathologie maternelle, est important (8–21 %) [9–12].

Elles sont également à risque élevé de prématurité, de 9 à 46 % [12, 13], le plus souvent induite, logiquement corrélée à l'état de santé maternel. Ces grossesses sont le plus souvent à risque d'enfants de petit poids de naissance. Il a été mis en évidence un lien entre VEMS pré-partum et risque de prématurité/hypotrophie [12]. Enfin, un indice de masse corporelle préconceptionnel faible est souvent associé à un petit poids de naissance [12, 13].

Hormis le diabète gestationnel, il n'a pas été décrit de sur-risque de pathologie gravidique [12].

Les extractions instrumentales et les césariennes sont plus fréquentes [9] du fait et/ou par crainte d'un épuisement maternel au cours du travail et/ou d'une détérioration de l'état respiratoire ou de complications pulmonaires (pneumothorax).

Le lait des patientes atteintes de mucoviscidose a des qualités nutritionnelles identiques à celui des autres en termes d'apports en protéines et en minéraux, malgré une carence relative en cholestérol et

en acides gras. L'allaitement maternel ou mixte généralement non déconseillé doit prendre en compte l'état de santé maternel en post-partum immédiat (état nutritionnel, respiratoire ou altération de l'état général). Il est recommandé chez les femmes allaitantes une supplémentation journalière en apports caloriques (+ 500 kcal/j) et en vitamine D (400 UI/j) [16] (cf. infra).

Conduite à tenir : prise en charge d'une parturiente

La prise en charge des femmes pendant la grossesse doit être pluridisciplinaire et débute si possible en préconceptionnel. La programmation doit laisser le temps nécessaire pour évaluer l'état respiratoire et nutritionnel de la patiente et organiser le conseil génétique.

Des recommandations très complètes ont été proposées en 2008 par Edenborough et al. sous l'égide de l'European Cystic Fibrosis Society [16]. Elles énoncent des conduites à tenir pratiques pour les différents intervenants en charge des femmes enceintes porteuses de MV.

- **Obstétriciens et sages-femmes** : Conseil génétique, suivi psychologique et social, dépistage anté-natal, suivi bimensuel dès 24 SA, dépistage précoce d'un diabète gestationnel, suivi pondéral rapproché, pas de déclenchement systématique sauf si l'état maternel ne permet pas une poursuite de la grossesse, séjour prolongé en suite de couches avec prise en charge pluridisciplinaire. Allaitement maternel ou mixte recommandé avec supplémentation de 500 kcal/j et en vitamine D (400 UI/j).
- **Anesthésistes** : Bronchodilatateurs inhalés et oxygénothérapie lors du travail, anesthésie précoce en prévention d'un épuisement maternel.
- **Diététiciens** : Rattrapage pondéral en début de grossesse, régimes hypercaloriques, hyperlipidiques, hyperprotidiques, supplémentation vitaminique (B9 et liposolubles ADEK) et martiale si besoin.
- **Pneumologues** : EFR régulières et optimisation de la fonction respiratoire (bronchodilatateurs), suivi des examens cytot bactériologiques des crachats, éviction des traitements potentiellement tératogènes (*principalement surdosage en vitamine A, aminosides dans le 1^{er} trimestre, rifampicine, sulphamethoxazole/trimetoprim, tetracyclines, carbapénèmes, avec des*

inconnues concernant en particulier les antifongiques), cures d'antibiotiques chaque fois que nécessaire, kinésithérapie respiratoire rapprochée.

Grossesse chez les transplantées pulmonaires

La transplantation pulmonaire (TP) est proposée à la majorité des patientes, quand l'insuffisance respiratoire engage le pronostic vital [17]. Elle permet le plus souvent de retrouver des capacités fonctionnelles respiratoires normales et une bonne qualité de vie au prix d'un traitement immunosuppresseur lourd. Il est source d'un risque accru de complications infectieuses, de maladies tumorales (lymphoproliférations parfois précoces puis cancer) et de nombreux effets collatéraux (insuffisance rénale, hypertension artérielle, ostéoporose, etc.). Malgré ces traitements, l'incidence des réactions de rejet aigu et surtout chronique est supérieure à celle d'autres transplantations d'organes solides et est responsable d'un pronostic globalement encore réservé de la TP. La survie à 5 ans après TP est de 60 % et de presque 40 % à 10 ans. À terme, c'est le plus souvent le rejet chronique qui peut conduire à l'insuffisance respiratoire secondaire à une bronchiolite oblitérante chronique et au décès.

Ce pronostic encore médiocre explique que la grossesse après TP reste un évènement très rare. Plusieurs séries, parfois redondantes, ont rapporté l'évolution de quelques dizaines de cas [18–22]. Il reste difficile d'en tirer une attitude standardisée et consensuelle, tant les enjeux sont multiples. Une analyse au cas par cas s'impose donc.

Complications maternelles

La plus redoutée est la survenue non prévisible de réactions de rejet per- ou post-partum. Des rejets aigus nécessitant l'administration de bolus de méthylprednisolone ont été décrits chez 30 à 50 % des patientes [18, 20, 22]. Le risque de perte de fonction du greffon (conduisant au décès ou à une seconde transplantation) dans les 2 ans avoisinerait les 20 % [21, 22]. Cette détérioration implique des réactions allo-immunes, favorisées par l'immunisation anti-HLA lors de la grossesse [20]. D'autres phénomènes non allo-immuns

sont aussi probablement impliqués, à risque d'être exacerbés par la grossesse comme le reflux gastro-œsophagien décrit chez 70 % des transplantées pulmonaires qui peut relever d'un traitement chirurgicale à discuter au cas par cas.

Des infections, essentiellement respiratoires, sont décrites dans 20 % des cas [22] et justifient de prophylaxies au long cours. Une hypertension artérielle nécessitant un traitement est décrite chez 50 % des patientes [21, 22], avec une fréquence des pré-éclampsies estimée à 15 % [22].

Chez les femmes atteintes de MV greffées, le diabète a habituellement déjà été décompensé par la TP mais la période de la grossesse peut accentuer le déséquilibre [21, 22].

Enfin, des syndromes subocclusifs, dont la fréquence est accrue après TP, peuvent aussi être favorisés par la grossesse et doivent être prévenus par l'administration de PEG.

Complications obstétricales et infantiles

L'incidence des hypotrophies avec un poids moyen à la naissance de 2 200 grammes dans les séries [19, 21, 22] et la prématurité sont plus fréquentes, avec un terme de naissance moyen de 34–35 SA en moyenne [21, 22], parfois imposée par une évolution maternelle défavorable. L'accouchement et ses suites ne posent pas de problème particulier.

Synthèse pratique

La décision de mener une grossesse doit être prise par le couple en concertation avec l'équipe de transplantation qui assure le suivi. La présence d'un rejet chronique, de complications infectieuses graves récentes (mycose notamment), de problèmes nutritionnels, d'une insuffisance rénale invite à la prudence. Même en l'absence de ces facteurs, le rejet reste imprévisible et le couple doit être à même de mesurer le risque de son choix.

Avant d'envisager la conception, un recul évolutif de 3 ans après la greffe et une situation stable sont raisonnablement requises, notamment pour s'affranchir de formes précoces et sévères de bronchiolite oblitérante, qui en seraient une contre-indication formelle.

Décision prise, la conception doit être anticipée, comme chez toutes ces malades pour un temps de préparation nécessaire au conseil génétique mais

aussi pour la mise en place du réseau de suivi et l'adaptation des traitements. En effet, il comporte souvent plusieurs drogues tératogènes. C'est le cas des dérivés de l'acide mycophénolique à remplacer au moins 2 mois avant par l'azathioprine, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, souvent utilisés chez les greffées hypertendues qu'il faut substituer jusqu'à équilibre; il est d'usage d'interrompre la substitution en vitamine A; les antifongiques azolés doivent être interrompus quand la situation médicale le permet. Concernant la prophylaxie de pneumocystose, la décision d'arrêt varie selon les équipes. Le rapport bénéfice/risque de l'interruption du cotrimoxazole à faible dose est probablement défavorable car la pneumocystose n'est pas rare et le risque malformatif faible, dose-dépendant et qu'il peut être prévenu par une supplémentation anticipée en acide folique; les alternatives (atovaquone, pentamidine, dapson) sont tératogènes ou non évaluées pendant la grossesse.

Comme pour toutes les femmes enceintes atteintes de MV, le suivi doit être pluridisciplinaire, enrichi chez les greffées de l'équipe du centre de transplantation et chaque fois que nécessaire de néphrologues, au rythme d'au minimum tous les 2 mois en per- et post-partum. Certaines équipes ont proposé la réalisation de biopsies pulmonaires transbronchiques systématiques en post-partum à la recherche de rejet.

Conclusion

Avec l'amélioration de l'état de santé et de l'espérance de vie des femmes atteintes de MV, les gynéco-obstétriciens collaborant avec les CRCM seront de plus en plus souvent confrontés à la survenue de grossesses. L'information transmise aux patientes doit leur permettre de planifier la grossesse au mieux, après conseil génétique et optimisation de leur état respiratoire et nutritionnel. Il est raisonnable de déconseiller aux femmes d'entreprendre une grossesse quand le VEMS est < 50 % ou qu'il existe une hypertension artérielle pulmonaire.

Aucune étude ne montre donc une surmortalité induite par la grossesse, et le VEMS préconceptionnel apparaît comme étant le principale facteur pronostique maternel et donc obstétrical.

Dans tous les cas, ces grossesses nécessitent un suivi pluridisciplinaire rapproché dès le pré-partum

et bien après les suites de couches. Il doit bien sûr aussi s'appliquer aux femmes qui auraient choisi de ne pas suivre les conseils de l'équipe et qui mènent une grossesse à encore plus haut risque.

Références

- [1] Registre Français de la Mucoviscidose (RFM). Bilan des données 2011 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM). Paris : Vaincre la Mucoviscidose et Institut National d'Études Démographiques (INED); février 2013.
- [2] Cystic Fibrosis Foundation US. Patient Registry; 2011, Annual Data Report.
- [3] Thorpe-Beeston JG. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. *JR Soc Med* 2009; 102 : S3–10.
- [4] McEwan F, Hodson M, Simmonds N. The prevalence of "risky behaviour" in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11 : 56–8.
- [5] Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, Mc Donald G, Black RA, Aitken ML. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7 : 412–4.
- [6] Boyd JM, Anil M, Deirdre J. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Murphy Hum Reprod* 2004; 19 : 2238–43.
- [7] McMullen AH. Impact of Pregnancy on Women With Cystic Fibrosis. *Chest* 2006; 129 : 706–11.
- [8] Goss CH. The Effect of Pregnancy on Survival in Women With Cystic Fibrosis. *Chest* 2003; 124 : 1460–8.
- [9] Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, Mackenzie WE, Smith DL. Outcome of pregnancy in women with cystic Fibrosis. *Thorax* 1995; 50 : 170–4.
- [10] Frangolias DD, Nakielnia EM, Wilcox PG. Pregnancy in cystic fibrosis : a case-controlled study. *Chest* 1997; 111 : 963–9.
- [11] Gillet D. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). *BJOG* 2002; 109 : 912–8.
- [12] Edenborough FP, Stableforth DE, Mackenzie WE. The Outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. *BJOG* 2000; 107 : 254–61.
- [13] Gilljam M. Pregnancy in Cystic Fibrosis : Fetal and Maternal Outcome. *Chest* 2000; 118 : 85–91.
- [14] Barrack A. Pregnancy and outcome in women with cystic fibrosis. *IMAJ* 2005; 7 : 95–6.
- [15] Edenborough FP. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7 : S2–32.
- [16] Burden C, Ion R, Chung Y, Henry A, Downey DG, Trinder J. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164 : 142–5.
- [17] Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 : 159–71.
- [18] Gertner G, Coscia L, McGrory C, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in lung transplant recipients. *Prog Transplant* 2000; 10 : 109–12.
- [19] Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cysticfibrosislung transplant recipients : Case series and review. *J Cyst Fibros* 2006; 5 : 171–5.
- [20] Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Radomski JS, Gaughan WJ, McGrory CH, et al. Report from the National Transplantation PregnancyRegistry (NTPR) : outcomes of pregnancyafter transplantation. *Clin Transpl* 2007; 29 : 42.
- [21] Shaner J, Coscia LA, Constantinescu S, McGrory CH, Doria C, Moritz MJ, et al. Pregnancyafterlung transplant. *Prog Transplant* 2012; 22 : 134–40.
- [22] Zurbano F, López F, Fornet I, de Miguel JR, Segovia J, Ussetti P. Maternity and lung transplantation : cases in Spain. *Arch Bronconeumol* 2012; 48 : 379–81.

9.5. Hypertension artérielle chronique

L. Amar, G. Bobrie, P.-F. Plouin

Points clés

- Le diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) et l'adaptation thérapeutique doivent reposer sur des mesures objectives de pression artérielle.
- Avant la grossesse, la pression artérielle doit être contrôlée et une HTA secondaire doit avoir été éliminée.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine et les inhibiteurs directs de la rénine sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Avec une prévalence de 10 %, les maladies hypertensives de la grossesse représentent une cause majeure de morbidité. L'hypertension artérielle (HTA) entraîne également un risque retard de croissance intra-utérin (présent chez 20 à 25 % des enfants nés avant terme et 14-19 % des enfants nés à terme) et des risques de mortalité fœtale.

Définitions

Il est important de dissocier l'HTA chronique préexistante, l'HTA gravidique et la pré-éclampsie [1, 2].

L'HTA chronique est définie par au moins l'une des trois circonstances ci-dessous :

- une pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg connue avant la grossesse ou survenant avant 22 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- une HTA connue et traitée ;
- une HTA persistant plus de 42 jours après l'accouchement.

L'HTA gravidique est une élévation de la PA survenant après 22 SA sans protéinurie significative et disparaissant à distance de l'accouchement.

La pré-éclampsie est une HTA gravidique associée à une protéinurie.

Prise en charge préconceptionnelle pour les patientes hypertendues

Les femmes hypertendues désirant une grossesse doivent tout d'abord bénéficier d'une consultation préconceptionnelle. Elle a pour but d'expliquer les risques materno-fœtaux encourus pendant la grossesse, les signes cliniques et symptômes de complications rénales, d'adapter le traitement antihypertenseur et de faire le point sur les règles hygiéno-diététiques.

Recherche d'HTA secondaire

Les patients présentant une HTA diagnostiquée avant l'âge de 40 ans ont une prévalence plus importante d'HTA secondaire que la population

plus âgée. Ce bilan conseillé de façon systématique est obligatoire lorsqu'il existe des signes évocateurs (HTA résistante, HTA de grade 3, hypokaliémie, insuffisance rénale) [3].

Les causes d'HTA secondaire des femmes jeunes se répartissent en plusieurs catégories :

- causes rénales ou rénovasculaires :
 - néphropathie parenchymateuse,
 - dysplasie fibromusculaire des artères rénales (https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_DysplasieFibromusculaire.pdf),
- causes surrénales :
 - hyperaldostéronisme primaire, qui représente 6 % des HTA,
 - phéochromocytome ou paragangliome fonctionnel,
 - syndrome de Cushing. L'HTA n'est pas la manifestation dominante des syndromes. Le dépistage repose essentiellement sur l'examen clinique et l'interrogatoire,
- causes iatrogènes :
 - alcool, anti-inflammatoires non stéroïdiens, éthinylestradiol, corticoïdes, réglisse, amphétamines, cocaïne, anti-angiogéniques, immunosuppresseurs, vasoconstricteurs nasaux,
- causes comme la coarctation de l'aorte.

L'anxiété et le stress ne sont pas des causes d'HTA.

Le bilan à la recherche d'une HTA secondaire repose sur (figure 9.7) :

- le dosage de rénine et d'aldostérone après 30 min en position assise ;
- le dosage des métanéphrines urinaires ;
- un scanner des artères rénales et des surrénales ;
- une cortisolurie des 24 heures.

S'il existe une anomalie sur un de ces examens, ou si les examens ne peuvent être réalisés dans de bonnes conditions, ces patients doivent être adressés dans un centre de référence en HTA [4].

Si une étiologie est identifiée, elle doit être prise en charge avant la grossesse, ce d'autant plus en cas de sténose artérielle rénale, de phéochromocytome, d'hyperaldostéronisme primaire.

Règles hygiéno-diététiques

La consommation de sel excessive est associée à une augmentation de la prévalence d'HTA essentielle hors grossesse. Cependant, les régimes

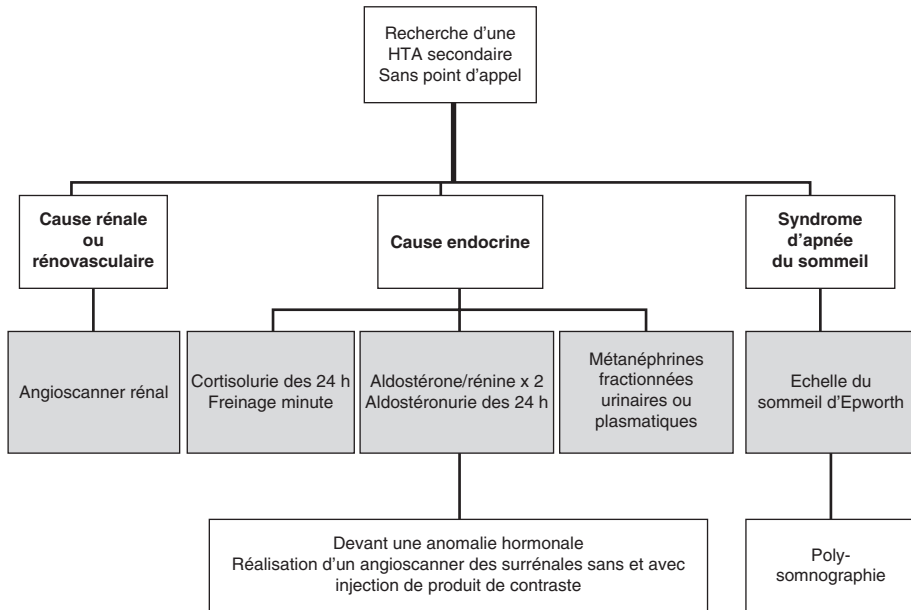


Figure 9.7. Bilan à effectuer lors de la recherche d'une HTA secondaire chez une femme avant la grossesse.

restrictifs hypocaloriques et très pauvres en sel ne sont pas recommandés pendant la grossesse [5]. Un régime contrôlé en sel ne permet pas de réduire le risque de pré-éclampsie [5]. Il n'y a aucune étude montrant que l'alitement est associé à un meilleur pronostic chez les patients avec une HTA ou une pré-éclampsie. Au contraire, il est habituel de recommander une activité physique modérée. L'exercice physique modéré est recommandé.

Traitement

Les patientes hypertendues appartenant à un sous-groupe de patientes à haut risque de complications rénales, la question d'un traitement préventif par aspirine se pose mais il est controversé. Une méta-analyse publiée en 2007 a montré qu'il y a un petit avantage du traitement préventif par aspirine dans la prévention des complications rénales [6] mais d'autres études n'ont pas confirmé ce bénéfice [7]. Dans ce contexte, les recommandations européennes préconisent de prescrire aux patientes 75 mg d'aspirine par jour à partir de 12 SA à condition que le risque hémorragique soit faible [3]. Lorsqu'une femme

hypertendue manifeste un désir de grossesse, il est usuel de modifier le traitement antihypertenseur avant la conception. Cela permet dans un premier temps d'évaluer l'efficacité tensionnelle de ce traitement et d'éviter la tératogénicité de certaines molécules notamment les bloqueurs du système rénine angiotensine.

La pression artérielle diminuant de façon physiologique au cours de la grossesse, il est possible de suspendre tout traitement antihypertenseur pendant la grossesse.

Comment mesurer la pression artérielle pendant la grossesse ?

Pendant la grossesse comme hors grossesse, la PA est fluctuante. Il est donc essentiel de la mesurer par des techniques objectives comme la mesure ambulatoire de PA ou l'automesure tensionnelle (AMT) [8]. Il est conseillé de mesurer la PA le matin avant le petit-déjeuner (avant la prise médicamenteuse) et le soir avant le coucher (après la prise médicamenteuse) après quelques minutes de repos. Ces mesures doivent être réalisées trois fois de suite

à 1 ou 2 minutes d'intervalles pendant au moins 3 jours consécutifs [8] (www.automesure.com).

Objectifs du contrôle tensionnel

Les recommandations sont d'atteindre sous traitement une PA [9, 10] :

- < 150/100 mmHg en cas d'HTA non compliquée et de ne pas diminuer la diastolique à moins de 80 mmHg;
- < 140/90 mmHg chez les patientes avec une atteinte des organes cibles.

Il n'est pas indiqué de prévoir un accouchement prématuré avant 37 SA tant que la PA clinique est inférieure à 160/110 mmHg en l'absence de protéinurie.

Quel traitement antihypertenseur choisir pendant la grossesse ?

Toutes les molécules antihypertensives passant la barrière fœto-placentaire.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II et par extension les inhibiteurs directs de la rénine sont contre-indiqués pendant la grossesse. Ces classes médicamenteuses sont associées à des malformations cardiaques (avec un risque relatif [RR] de 2,71) lorsqu'elles sont administrées pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et à des malformations rénales lorsqu'elles sont administrées dans la seconde moitié de la grossesse [11].

L'alphaméthylidopa est dans la majorité des recommandations le traitement de première intention des femmes enceintes hypertendues [12]. Avec une demi-vie de 6 heures, l'alphaméthylidopa doit être administré en 2 à 4 prises par jour.

Les bêtabloquants sont fréquemment utilisés pendant la grossesse. Une revue récente de la littérature a évalué le risque malformatif lorsqu'ils étaient utilisés lors du 1^{er} trimestre de la grossesse. Il a ainsi été montré que le risque de complication majeure n'augmente pas, mais des associations avec certaines malformations ont été décrites : atteintes cardiovasculaires (odds-ratio 2,01 sur 4 études), fente

labio-palatine (odds-ratio 3,11 sur 2 études), atteinte du tube neural (odds-ratio 3,56 sur 2 études). Ces données sont à analyser avec précaution car il y a de nombreux biais et de plus l'analyse n'a pas été faite par type de bêtabloquant [13]. L'aténolol peut également être associé à un retard de croissance in utero. Le bêtabloquant le plus utilisé chez la femme enceinte est le labétalol. Le labétalol a des propriétés alpha- et bêtabloquantes. Les concentrations plasmatiques fœtales du labétalol atteignent 50 à 100 % de celles de la mère. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au labétalol aux 2^e et/ou 3^e trimestres sont très nombreuses et ne montrent pas de toxicité spécifique. En revanche, il n'y a que peu de données sur le 1^{er} trimestre de la grossesse. Les alternatives possibles sont le métoprolol qui a une action prolongée et le pindolol.

En ce qui concerne les inhibiteurs calciques, la nifédipine expose à des risques de fœtotoxicité et de tératogénicité chez l'animal. Chez la femme, il y a moins de données au 1^{er} trimestre de la grossesse, mais il n'y a pas d'effet indésirable décrit. L'inhibiteur calcique pour lequel on trouve le plus de données est la nifédipine. La nicardipine peut également être utilisée. Il n'y a que peu de données sur l'utilisation de l'amlodipine et donc il ne sera généralement pas prescrit pendant la grossesse.

L'utilisation des diurétiques thiazidiques est source de controverse. Les diurétiques ne sont généralement pas indiqués chez les femmes enceintes par crainte d'induire une hypovolémie favorisant l'hypoperfusion placentaire et le défaut de croissance fœtale. On dispose cependant dans la littérature de nombreuses données rassurantes sur l'utilisation de diurétiques pendant la grossesse durant les trois trimestres. De rares cas de thrombopénies fœtales ont été décrits mais l'imputabilité n'a pas été clairement établie [1].

Les principales molécules utilisées pendant la grossesse ainsi que les posologies sont reprises dans le [tableau 9.5](#).

Prise en charge pendant la grossesse

L'HTA chronique tout comme l'HTA gravidique peut se compliquer de pré-éclampsie et de HELLP. Ces complications seront traitées dans d'autres chapitres.

Tableau 9.5. Principales molécules utilisées pendant la grossesse.

Molécule	Classe thérapeutique	Dose initiale	Posologie maximale
Alphaméthyl dopa	Antihypertenseur central	250 à 500 mg 2 à 4 fois / jour	3 000 mg/j
Labétalol	Bêtabloquant	100 mg matin et soir	2 400 mg/j
Nicardipine	Inhibiteur calcique	50 mg matin et soir	100 mg/j

Tableau 9.6. Surveillance du bilan biologique et de la protéinurie.

Degré d'HTA	HTA légère 140/90 à 149/99 mmHg)	HTA modérée (150/100 à 159/109 mmHg)	HTA sévère (> 160/110)
Hospitalisation	Non	Non	Oui jusqu'à diminution à 150/100 ou moins
Traitement	Non	Oui Objectif : PAS < 150 mmHg PAD comprise entre 80 et 100 mmHg	Oui Objectif : PAS < 150 mmHg PAD comprise entre 80 et 100 mmHg
Surveillance tensionnelle	1 fois par semaine	Au moins deux fois par semaine	4 fois par jour
Surveillance de la protéinurie	Mensuelle à chaque visite (par bandelette urinaire ou dosage de la protéinurie sur créatininurie)	Mensuelle à chaque visite (par bandelette urinaire ou dosage de la protéinurie sur créatininurie)	Quotidienne (par bandelette urinaire ou dosage de la protéinurie sur créatininurie)
Examens sanguins	Bilans lors d'une grossesse usuelle	Mesure de la créatinine, bilan hépatique complet, numération formule sanguine Ne pas répéter en l'absence de protéinurie	Mesure hebdomadaire de la créatinine, bilan hépatique complet, numération formule sanguine

La pré-éclampsie se définit par l'association d'une HTA et d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h. Il est conseillé d'effectuer cette mesure sur échantillon et d'indexer ce résultat à la créatininurie, ce qui est plus fiable. Dans ce cas, le seuil est à 30 mg/mmol de créatinine. Le dépistage se fait généralement sur la bandelette urinaire. Un dosage de la protéinurie doit être demandé s'il y a plus d'une croix sur la bandelette urinaire.

C'est une maladie touchant plusieurs organes et le niveau de PA n'est pas le seul facteur intervenant. La morbidité et la mortalité maternelles et fœtales sont majorées dans le cadre d'une pré-éclampsie. Des études ont montré que seules la PA (systolique et diastolique) et l'albuminurie sont associées aux complications maternelles.

Chez les patientes hypertendues, on recommande généralement une surveillance par AMT mensuelle en l'absence de complications. Si les chiffres tensionnels se majorent ou s'il existe des complications, cette surveillance peut devenir quotidienne surtout lors du 3^e trimestre. La fréquence de la surveillance du bilan biologique et de la protéinurie dépend du niveau de PA (tableau 9.6).

Prise en charge post-partum

Les patientes qui avaient une HTA chronique doivent avoir une surveillance de leur traitement associée à une adaptation thérapeutique.

Chez les patientes ayant présenté une HTA gravidique, la PA doit être mesurée régulièrement jusqu'à la normalisation. Une automesure tensionnelle doit être réalisée pour confirmer la normalisation de la PA. Si la pression artérielle ne se normalise pas dans les 6 semaines suivant l'accouchement, ces patientes ont alors un diagnostic d'HTA chronique et doivent avoir une prise en charge adaptée.

Chez les patientes traitées, il est recommandé de continuer le traitement et de diminuer classe par classe quand la PA est <130/80 mmHg. Il est également possible que la PA se majore en post-partum, la réintroduction du traitement antihypertenseur dépend alors du désir de la patiente d'allaiter ou non.

Allaitement

L'existence d'une HTA chronique associées ou non à une pré-éclampsie n'est pas une contre-indication à l'allaitement.

Il n'existe pas d'étude clinique sur les risques des différents traitements antihypertenseurs lors de l'allaitement. En revanche, de nombreuses études ont détecté la présence d'antihypertenseur dans le lait maternel.

Ainsi, les antihypertenseurs acceptés si l'on se réfère aux recommandations [1] et au centre de référence sur les agents tératogènes (www.lecrat.org) sont :

- le labétalol;
- la nifédipine;
- l'alphaméthildopa.

D'autres molécules comme la nicardipine, le captopril, le propranolol peuvent être utilisées en seconde intention avec une surveillance du nouveau-né.

Les autres molécules doivent être évitées en raison de données insuffisantes.

Risque de récurrence et suivi à long terme

Les patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont un risque plus élevé de développer des complications lors d'une grossesse ultérieure avec une prévalence :

- d'HTA gravidique de 13 à 53 %;
- de pré-éclampsie dans 16 % des cas. Le risque de développer une pré-éclampsie est d'autant plus important si elles avaient présenté une forme sévère ayant conduit à une prématurité.

Ce risque est d'autant plus élevé que les patientes présentent une surcharge pondérale ou une obésité. Il faut donc leur recommander de perdre du poids avant une grossesse ultérieure.

Une revue de 13 études réalisées chez 3658 patientes ayant eu une pré-éclampsie a montré qu'après une pré-éclampsie le risque de développer une HTA au cours de la vie est supérieur à celui de la population générale avec un risque relatif de 2,37 (IC 95 % 2,1-2,66) [14].

Elles ont également un sur-risque cardiovasculaire et doivent donc avoir une prise en charge optimale des autres facteurs de risque.

Conclusion

Les maladies hypertensives sont une complication fréquente de la grossesse. Elles majorent le risque materno-fœtal et nécessitent une surveillance rapprochée. Lorsqu'un traitement doit être institué, il est essentiel de privilégier les molécules non tératogènes et d'avoir un objectif tensionnel inférieur 150/100 mmHg mais sans normalisation. Ces patientes hypertendues jeunes présentent un risque majoré de complications cardio-vasculaires, il est donc essentiel qu'elles aient un suivi régulier et que leur traitement soit réévalué secondairement après la grossesse et l'accouchement.

Références

- [1] Hypertension in Pregnancy : The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London : National Institute for Health and Clinical Excellence : Guidance ; 2010.
- [2] American College of O. Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122 : 1122-31.
- [3] Hypertension EETfMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) : ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2013; 31 : 1925-38.

- [4] Amar L, Lorthioir A, Giavarini A, Plouin PF, Azizi M. Presentations and management of adrenal hypertension. *Presse Med*; 2014, pii : S0755-4982(14)00025-6.
- [5] Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4 : CD005548.
- [6] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2 : CD004659.
- [7] Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk : a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158 : 9–16.
- [8] Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2008; 26 : 1505–26.
- [9] Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2, CD002252.
- [10] Von Dadeltszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355 : 87–92.
- [11] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354 : 2443–51.
- [12] Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy : a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 2014; 32 : 454–63.
- [13] Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy : a meta-analysis. *Hypertension* 2013; 62 : 375–81.
- [14] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335 : 974.

9.6. Infarctus, syndromes coronaires aigus, maladies des artères coronaires et grossesse

A. Rossi, E. Messas

Points clés

- L'infarctus du myocarde chez la femme enceinte reste une complication rare et est le plus souvent favorisé par la présence de facteurs de risques cardiovasculaires ou d'une cardiopathie préexistante.
- Les causes rares de maladie coronaire (élastopathies ou dysplasie) ont une fréquence accrue dans cette condition.
- Son pronostic s'est amélioré ces dernières années avec le développement des techniques endovasculaires coronaires. La prise en charge médicamenteuse reste classique avec les précautions usuelles pour les médicaments traversant la barrière fœto-placentaire.
- L'accouchement voie basse est possible et devra être discuté au cas par cas.

Syndrome coronaire aigu, infarctus : définitions

Le syndrome coronaire aigu (SCA) est la manifestation de l'ischémie aiguë myocardique prolongée. À la phase aiguë, la dénomination actuelle distingue les syndromes coronaires aigus avec élévation du ST (SCAST) caractérisés par un sus-décalage du segment ST sur deux dérivations consécutives d'un même territoire à l'électrocardiogramme, anciennement appelés infarctus transmuraux et sans élévation du ST (SCA-NST) avec ou sans élévation de la troponine (ex-infarctus rudimentaire et angor instable). Cette distinction sémiologique correspond à une différence pronostique et donc de prise en charge. L'infarctus du myocarde désigne

la nécrose d'une partie du myocarde secondaire à une ischémie myocardique prolongée.

Épidémiologie, risque maternel et fœtal

Bien que la maladie des artères coronaires soit rare chez la femme en âge de procréer, il semble exister une augmentation du risque lors de la grossesse et du péripartum. L'incidence est estimée de 3 à 6 pour 100 000 grossesses aux États-Unis [1, 2]. Cette incidence devrait augmenter en raison de l'augmentation de l'âge maternel et de l'augmentation des grossesses chez la population des femmes suivies pour une pathologie cardiovasculaire.

Une étude anglaise a suggéré que la maladie coronaire serait la cause la plus fréquente de mortalité maternelle [3]. La mortalité maternelle après SCA est estimée à 5–10 % et est plus importante dans le péri-partum [1, 2]. La survie a augmenté ces dernières années grâce au traitement par angioplastie coronaire. Le pronostic maternel dépend principalement de l'étendue de l'infarctus et du profil de risque cardio-vasculaire. En cas de SCA, il existe donc un risque de mortalité fœtale et de prématurité, principalement lié à la sévérité de la maladie maternelle.

Le 3^e trimestre ou les 6 premières semaines du post-partum est la période la plus à risque [4].

La plupart des cas d'infarctus maternels concernent principalement la paroi antérieure (artère interventriculaire antérieure).

Le risque de survenue d'un SCA est fortement lié aux facteurs de risques cardio-vasculaires majeurs comme l'hypertension artérielle (odds-ratio 21,7), le tabac (odds-ratio 8,4), le diabète (odds-ratio 3,6), l'obésité, la dyslipidémie, l'âge (odds-ratio 15 à 16 si âge maternel supérieur à 35 ans), et les antécédents familiaux cardiovasculaires. D'autres facteurs de risque sont rapportés : la thrombophilie (et les antécédents thrombo-emboliques), le syndrome des antiphospholipides (odds-ratio 25,6), les complications de la grossesse comme les transfusions sanguines ou les infections du post-partum. L'augmentation marquée du risque en cas de thrombophilie est liée à l'état d'hypercoagulabilité induit par la grossesse [2].

Étiologie

L'athérosclérose coronaire, avec ou sans thrombus intrac coronaire, représente une part bien moins importante des causes de SCA que dans la population globale, mais reste la cause majoritaire représentant 40 % des cas [5]. Les autres cas sont liés à des dissections coronaires (27 %), thrombus sur artères saines (8 %), spasmes (2 %), embolies (2 %). Dans 13 % des cas, il n'y a pas de cause identifiée (artères coronaires normales).

La dissection coronaire est donc la deuxième grande cause de SCA lié à la grossesse. Il a été suggéré que ces dissections coronaires liées à la grossesse seraient en relation avec des changements structures dans l'intima et la média du fait des modifications hormonales et hémodynamiques liées à la grossesse. Le risque de dissection est augmenté en cas d'hypertension artérielle, qui augmente également le risque de SCA lié à la maladie athéromateuse. Une dissection artérielle spontanée doit faire évoquer la possibilité d'une maladie du tissu conjonctif comme le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire ou une dysplasie fibromusculaire des artères rénales.

Diagnostic

Les critères diagnostiques du syndrome coronaire aigu chez la femme enceinte ou dans le péri-partum sont similaires à ceux chez la femme non enceinte : douleur thoracique angineuse, modifications électrocardiographiques, élévation des marqueurs myocardiques. La douleur thoracique angineuse est typiquement rétro-sternale, irradiant dans la mâchoire ou dans le membre supérieur gauche, à type de serrement ou d'oppression, parfois associée à une sensation de malaise et angoisse importante.

L'ECG doit être réalisé dans les 10 minutes dès le premier contact avec la patiente. Les modifications électrocardiographiques sont des modifications du segment ST (sus-ou sous-élévation avec modifications de l'onde T) dans au moins deux dérivations successives d'un même territoire ou l'apparition d'un bloc de branche gauche qui n'était pas connu ou le développement d'ondes Q pathologiques (toujours dans au moins deux dérivations successives). À noter que chez la femme

enceinte, on peut observer une négativation des ondes T (en V1-V2-V3, DIII) et parfois une onde Q en DIII et avF, sans ischémie sous-jacente.

Les marqueurs cardiaques n'ont un intérêt diagnostique qu'en cas de SCA-NST et ne doivent pas retarder la prise en charge. Les troponines sont préférées aux créatinines kinase MB comme marqueurs myocardiques. La troponine I pourrait constituer un marqueur de choix chez la femme enceinte [6, 7], même en cas de pré-éclampsie. En cas de négativité initiale, le dosage de la troponine doit être répété 6 à 12 heures après. Les hémorragies sévères du post-partum avec choc hémorragiques peuvent également conduire à des élévations de la troponine avec modifications électrographiques et anomalies de la contraction cardiaque témoignant d'une répercussion cardiaque sans anomalie coronaire par ailleurs.

En cas de doute diagnostique, l'échographie cardiaque à la recherche d'un trouble de la cinétique segmentaire et l'épreuve d'effort (électrocardiographie d'effort ou échographie d'effort) peuvent contribuer au diagnostic. Chez les patientes enceintes asymptomatiques chez qui une atteinte cardiaque est suspectée, il est recommandé de ne pas dépasser 80 % de la FMT lors du test d'effort. Le stress à la dobutamine est contre-indiqué. La scintigraphie nucléaire ne doit pas être utilisée du fait de l'irradiation.

Les principaux diagnostics différentiels du SCA sont les autres causes de douleurs thoraciques aiguës et notamment chez la femme enceinte : la pré-éclampsie, l'embolie pulmonaire aiguë, la dissection aortique et - beaucoup plus fréquent et beaucoup moins grave - le reflux gastro-duodénal.

Avis préconceptionnel et suivi cardiologique durant la grossesse

En cas de maladie coronaire connue, un avis cardiologique préconceptionnel doit être pris. Une échographie cardiaque et un test d'effort seront réalisés avant la grossesse pour évaluer le risque. Une dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG < 30 %, NYHA III ou IV) est une contre-indication à la grossesse [8]. En cas de grossesse

chez une patiente présentant une dysfonction ventriculaire gauche sévère, une interruption médicale peut être discutée et un suivi cardiologique mensuel à bimensuel instauré. En cas de dysfonction ventriculaire modérée, le risque doit être établi individuellement afin de planifier un suivi de grossesse cardiologique (trimestriel à bimensuel). Le suivi cardiologique et obstétrical est réalisé en collaboration, dans un centre multidisciplinaire.

La grossesse implique un arrêt des IEC ou des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine et des statines, qui sont contre-indiqués.

Traitement du SCA

Le diagnostic de SCA doit conduire à une prise en charge cardiaque et obstétricale en urgence. Un monitoring maternel et fœtal doit être réalisé, en envisageant la possibilité d'un accouchement en urgence, en cas d'aggravation de l'état maternel ou de souffrance fœtale. En cas d'arrêt cardiaque maternel, l'accouchement (césarienne), qui peut également favoriser les efforts de ressuscitation, doit être effectué dans les cinq minutes.

Revascularisation myocardique

Tout comme dans la population générale, le traitement du SCAST ou du SCA-NST à haut risque ou risque intermédiaire nécessite une prise en charge invasive par revascularisation. Dans le cas d'un SCA-non ST à risque faible, une stratégie non invasive peut être discutée. L'angioplastie coronaire est préférée à la thrombolyse, qui doit être réservée aux SCA menaçants lorsqu'il n'y a pas d'accès à l'angioplastie (risque d'hémorragie maternelle de 8 %). Durant la coronarographie, l'exposition radioactive moyenne d'un abdomen non protégé est de 1,5 mGy et de 3 mGy en cas d'angioplastie, et moins de 20 % des rayons atteignent le fœtus du fait de l'atténuation tissulaire [9]. Un tablier protecteur plombé doit être systématiquement appliqué sur l'abdomen. Une voie d'abord radiale est préférable et la procédure doit être réalisée par un opérateur expérimenté afin de diminuer l'irradiation abdominale. Sachant qu'il n'y a pas de preuve d'un risque fœtal pour des irradiations maternelles < 50 Gy, le risque fœtal lié à la coronarographie est donc

extrêmement faible. Les stents nus sont utilisés de préférence car le risque des stents actifs chez la femme enceinte n'est pas établi.

Le pontage aorto-coronaire est à très haut risque de mortalité maternelle et ne sera envisagé qu'en absence d'alternative thérapeutique.

En cas de dissections coronaires récurrentes, un accouchement avant le terme devra être considéré en fonction de la viabilité fœtale.

Traitement médicamenteux

L'aspirine à faibles doses est indispensable en phase aiguë et en cas de maladie coronarienne athéroscléreuse et ne présente pas de risque durant la grossesse.

Le clopidogrel est indiqué en cas de SCA. Les données animales ne montrent pas d'effet indésirable majeur en cas de grossesse. Cependant, l'association avec l'aspirine majore le risque de saignement lors de la délivrance.

Les héparines ou HBPM sont indiquées en phase aiguë. Elles ne franchissent pas la barrière placentaire et ne sont donc pas à risque pour le fœtus mais augmentent le risque hémorragique.

Les nitrates, vasodilatateurs, peuvent être utilisés pour améliorer les symptômes, en veillant au risque d'hypotension.

Les bêta-bloquants sont recommandés, avec un objectif de fréquence cardiaque < 60 bpm. De rares cas de retard de croissance, hypoglycémie, dépression respiratoire et bradycardie ont été rapportés chez les nouveau-nés, notamment sous aténolol. Le labétalol pourrait être un bêta-bloquant de choix. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans sont contre-indiqués durant la grossesse et ne doivent donc pas être utilisés. Les statines sont également contre-indiquées mais ce point est débattu et les recommandations pourraient changer [10].

Il n'y a pas de données concernant les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa, la bivalirudine, le prasugrel et le ticagrelor et l'usage de ces médicaments n'est de ce fait pas recommandé.

Travail et accouchement

En raison du stress hémodynamique associé au travail, il est conseillé de décaler le déclenchement du travail ou une césarienne programmée si possible au moins 2 à 3 semaines après un SCA [11].

En cas de maladie des coronaires connue, des mesures devront être prises pour minimiser le travail cardiaque durant l'accouchement : anesthésie épidurale, oxygénothérapie, décubitus latéral gauche, traitement de l'hypertension ou de la tachycardie, si besoin aide instrumentale ou césarienne (en cas d'instabilité hémodynamique ou pour les indications obstétricales usuelles) [4]. La voie d'accouchement devra être discutée au cas par cas, mais la voie basse est possible.

Suivi en post-partum

L'accouchement étant associé avec des modifications hémodynamiques importantes dans les heures qui suivent, le monitoring hémodynamique maternel doit être poursuivi durant les 24 premières heures [12].

Conclusion

L'infarctus du myocarde chez la femme enceinte reste une complication rare et est le plus souvent favorisé par la présence de facteurs de risques cardiovasculaires ou d'une cardiopathie préexistante. Cependant, les causes rares de maladie coronaire (élastopathies ou dysplasie) ont une fréquence accrue dans cette condition. Son pronostic s'est amélioré ces dernières années avec le développement des techniques endovasculaires coronaires. La prise en charge médicamenteuse reste classique avec les précautions usuelles pour les médicaments traversant la barrière fœto-placentaire. L'accouchement voie basse est possible et devra être discuté au cas par cas.

Références

- [1] Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium : a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005; 105 : 480–4.
- [2] James AH, Jamison MG, Biswas MS, Branciazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy : a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113 : 1564–71.
- [3] Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high risk cardiac conditions. *Heart* 2009; 95 : 680.

- [4] Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125 : 751.
- [5] Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 : 171–80.
- [6] Shade Jr. GH, Ross G, Bever FN, et al. Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 : 1719.
- [7] Joyal D, Leya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007; 120 : 819 e13–e14.
- [8] Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006; 92 : 1520–5.
- [9] ACOG Committee Opinion. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104 : 647–51.
- [10] Costantine MM, Cleary K. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric–Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013; 121 : 349.
- [11] Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy*. In : 3rd New York : Wiley-Liss ; 1998.
- [12] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 : 3147.

9.7. Cardiopathies congénitales maternelles et grossesse

L. Iserin, M. Ladouceur, S. Cohen, A. Benachi

Points clés

Chez une femme ayant une cardiopathie congénitale opérée ou non, il faut :

- En préconceptionnel :
 - Évaluer les risques :
 - de morbidité et la mortalité maternelles et fœtales associés à la grossesse, les contre-indications absolues son rares : défaillance cardiaque, HTAP et dilatation aortique,
 - de récurrence de la malformation cardiaque chez l'enfant;
 - Revoir le traitement médical.
- En per partum :
 - Déterminer le niveau de surveillance, la nécessité de traitement ou la modification et/ou d'hospitalisation au cours de la grossesse par un suivi multidisciplinaire, et le mode d'accouchement : les indications cardiologiques de césarienne sont rares.
- En post-partum :
 - Être vigilant compte tenu des risques inhérents à cette période : défaillance cardiaque, de thrombose et de décompensation d'une HTAP préexistante.

Alors que les complications maternelles de la grossesse ont beaucoup diminué lors des dernières décennies, les cardiopathies maternelles sont associées à une importante morbidité et à une mortalité maternelle croissante. Le rhumatisme articulaire aigu devenu exceptionnel dans les pays développés, les cardiopathies congénitales maternelles représentent maintenant la majorité de ces cardiopathies maternelles. En effet, les cardiopathies congénitales sont les malformations les plus fréquentes à la naissance touchant 0,8 % des nouveau-nés. La prise en charge chirurgicale dans le jeune âge de ces patientes a permis une nette amélioration de leur survie, y compris celles avec des lésions complexes. De plus en plus de femmes avec une cardiopathie congénitale sont donc en âge de procréer. La composante essentielle de la prise en charge des patientes « cardiaques » repose sur les conseils en matière de contraception et sur la gestion de la grossesse et de l'accouchement. Une minorité de ces cardiopathies sont à risque vital et contre-indiquent la grossesse. En revanche, pour un certain nombre d'entre elle, le suivi de ces patientes sera impératif pour essayer d'anticiper et d'éviter les complications

de la cardiopathie et du traitement médical éventuel (anticoagulant par exemple). Une étroite collaboration entre les équipes de cardiologie et d'obstétrique (obstétricien, sages-femmes mais aussi anesthésiste et pédiatres) est indispensable. Il est à noter que la perte de suivi à l'âge adulte est très fréquente, et qu'il arrive que les patientes retournent dans le circuit de soin cardiologique au cours d'une grossesse, ou au mieux au moment d'un désir de grossesse.

Nous rappellerons les modifications hémodynamiques et de l'hémostase constatées pendant la grossesse, puis nous décrirons les situations à risque et enfin nous aborderons quelques cardiopathies spécifiques.

Adaptation cardiovasculaire normale au cours de la grossesse

De profonds changements hémodynamiques surviennent au cours de la grossesse. Ce sont essentiellement une augmentation du volume sanguin, du débit cardiaque, du volume d'éjection ventriculaire et de la consommation d'oxygène.

Aux 1^{er} et 2^e trimestres

Une diminution des résistances vasculaires périphériques et une augmentation du volume sanguin apparaissent dès la 6^e semaine de grossesse et sont associées à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le volume sanguin continue à augmenter au-delà du 2^e trimestre pour atteindre un plateau de 140 à 150 % du niveau « pré-grossesse » à la 32^e semaine de gestation. Parallèlement, le débit cardiaque augmente jusqu'à la 25^e semaine de gestation. La pression artérielle systolique et surtout diastolique chute.

AU 3^e trimestre et à terme

L'augmentation rapide de la taille du fœtus et la dilatation de l'utérus entraînent une compression de la veine cave inférieure et donc une chute du retour veineux au cœur et donc une diminution du débit cardiaque. Ceci se produit surtout lorsque la patiente est en décubitus dorsal, et le simple fait d'être en décubitus latéral gauche augmente le volume d'éjection de 25–30 % et le débit cardiaque.

Travail et péri-partum

Durant le travail, le débit cardiaque augmente de 50 %. Chaque contraction utérine ajoute 300 à 500 mL de retour veineux sanguin dans le système veineux central. La pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent augmenter fortement alors que les manœuvres de Valsalva peuvent entraîner d'importantes variations de la pression veineuse centrale. Ces modifications hémodynamiques peuvent être atténuées par la péridurale, l'utilisation de forceps ou de ventouses pour assister l'accouchement. Alors que la pratique d'une césarienne peut éliminer le stress hémodynamique du travail et permet de contrôler le moment de l'accouchement, elle est souvent associée à une perte sanguine importante et donc à d'importantes variations hémodynamiques. Immédiatement après extraction du placenta survient une vasoconstriction splanchnique avec environ 500 mL de sang passant du lit utéro-placentaire dans la circulation maternelle. Ce phénomène d'« autotransfusion », associé à la levée de la compression cave, augmente les pressions veineuses centrales, la précharge ventriculaire et le débit cardiaque.

En post-partum

Quarante-huit heures après l'accouchement, surviennent une diurèse et une natriurèse. Un retour du volume sanguin, des résistances vasculaires périphériques et du débit cardiaque à leur niveau « pré-grossesse » surviennent de la 4^e à la 12^e semaine. Les modifications de l'hémostase qui peuvent, elles aussi, durer de 4 à 8 semaines sont en faveur d'une hypercoagulabilité qui augmente le risque de thrombose veineuse et artérielle.

Conséquences hémodynamiques la grossesse sur l'équilibre de la cardiopathie

Chez les femmes ayant un obstacle du cœur gauche, la grossesse sera mal tolérée en raison de la vasodilatation, de l'augmentation du débit cardiaque et de la tachycardie.

Les femmes ayant une dysfonction du ventricule sous-aortique seront symptomatiques à partir du 2^e trimestre.

En revanche, les femmes ayant une régurgitation seront peu symptomatiques en dehors du risque de troubles du rythme.

Enfin, les femmes cyanosées vont majorer leur cyanose pendant la grossesse (moins de débit pulmonaire en raison de la vasodilatation artérielle périphérique).

Avis préconceptionnel : évaluation du risque maternel et fœtal

Idéalement, toutes les femmes en âge de procréer avec une cardiopathie devraient avoir une évaluation complète avant d'être enceinte. Cette évaluation doit identifier et quantifier le risque pour la future mère et le risque potentiel pour le fœtus, en incluant le risque de récurrence de la malformation cardiaque dans le cas de cardiopathie congénitale.

Évaluation clinique

L'évaluation clinique est essentielle pour estimer le risque de la grossesse pour la mère et le fœtus. Elle doit déterminer la capacité à tolérer les changements hémodynamiques induits par la grossesse. Certaines conditions constituent un risque élevé de morbidité ou de mortalité pouvant contre-indiquer une grossesse (tableau 9.7). Ces conditions doivent justifier une contraception efficace et, dans le cas d'une grossesse non désirée, peuvent même faire indiquer une interruption médicale de grossesse. Les patientes à haut risque sont celles qui ont une obstruction du cœur gauche (sténose aortique ou mitrale, coarctation native ou résiduelle, cardiopathie hypertrophique obstructive), une défaillance du ventricule éjectant dans l'aorte (FE < 40 %), une classe NYHA > II et des antécédents de trouble du rythme [1,2,3]. Une approche simplifiée consiste en une évaluation fonctionnelle basique : les patientes en classe NYHA I ou II ont un pronostic relativement favorable durant la grossesse, alors qu'une limitation fonctionnelle plus importante est un facteur de risque élevé de complications cardio-vasculaires. Un test d'effort avec mesure de la consommation d'oxygène peut apporter des données supplémentaires pour évaluer ce risque.

Tableau 9.7. Risque maternel au cours de la grossesse des patientes avec une cardiopathie congénitale d'après les recommandations de l'ESC [1].

Risque élevé de complications ou de décès où la grossesse est contre-indiquée :
– Hypertension artérielle pulmonaire de toutes causes – Syndrome d'Eisenmenger – Syndrome de Marfan avec aorte dilatée > 45 mm – Bicuspidie aortique avec aorte supérieure à 50 mm – Sténose aortique serrée symptomatique, coarctation de l'aorte native sévère, sténose mitrale – Dysfonction du ventricule sous-aortique (FE < 30 %) – ATCD de cardiopathie du post-partum n'ayant pas récupéré une fonction systolique normale – Ventricule unique avec fonction systolique altérée, avec ou sans dérivation type « Fontan »
Risque modéré de complications (5 à 15 %) :
– Cardiopathie cyanogène non réparée – Ventricule droit systémique (sous-aortique) – Circulation type « Fontan » de bon fonctionnement – Tétralogie de Fallot opérée avec fuite pulmonaire importante et dysfonction VD
Faible risque de complications (<1 %) :
– CIA isolée, réparée ou non, sans HTAP – CIV isolée, réparée ou pas, sans HTAP – Coarctation réparée avec une aorte initiale de taille normale – Tétralogie de Fallot réparée avec une fonction VD normale et une fuite pulmonaire minime

Estimation du risque fœtal

Chez les patientes avec une cardiopathie congénitale, on note une incidence élevée de complications fœtales ou néonatales (incluant le retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale in utero, la prématurité, l'hémorragie intracrânienne et l'hypotrophie néonatale) par rapport à la population générale. Ce risque est plus élevé chez les patientes avec une classe fonctionnelle basse, une cyanose (saturation < 85 %) et une obstruction du cœur gauche [4]. Pour les patientes avec une bonne fonction cardio-vasculaire, sans cyanose, une surveillance habituelle du développement fœtal suffit. Dans le cas contraire, la croissance fœtale

doit être régulièrement contrôlée, (comme chez les patientes avec une HTA ou sous traitement bêtabloquant).

Par ailleurs, le risque de récurrence de la cardiopathie est estimé de 2 à 8 % selon le type d'anomalie et justifie en soi un dépistage spécifique de la cardiopathie par la réalisation d'une échocardiographie fœtale autour de 18 à 22 semaines de grossesse. Un conseil génétique est justifié en cas de formes familiales de cardiopathies congénitales ou en cas de forme syndromique maternelles où le risque de transmission peut être de 50 % (syndrome de Marfan, Alagille, Di George, etc.).

Prise en charge de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum

Les patientes avec un risque de complication modéré à élevé doivent être suivies dans un centre spécialisé de niveau III. Une planification de l'accouchement doit être faite. Idéalement, les décisions concernant le moment et le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) doivent être prises après discussion multidisciplinaire et avec la patiente. En général, un accouchement par voie basse a moins de risque de complications pour la mère et l'enfant, car il entraîne moins de modifications des volumes sanguins, moins d'hémorragies, moins de complications thrombotiques, et peu d'infections, comparé à une césarienne. Cependant, un travail prolongé et difficile doit être évité chez certaines patientes, en particulier chez les femmes ayant une valve mécanique où la fenêtre sans anticoagulant doit être la plus courte possible. Une épidurale précoce peut permettre de limiter une augmentation du débit cardiaque lié aux contractions utérines et permet une délivrance instrumentale. Au cours du travail, un monitoring ECG et de la saturation de la patiente est nécessaire. Le post-partum nécessite une surveillance très étroite car l'incidence des complications est haute dans cette période, en particulier pour les HTAP, où le risque de décès maternel reste élevé jusqu'à 10 jours après l'accouchement, et les patientes ayant un ventricule défaillant (même asymptomatiques jusque-là).

Conditions spécifiques

Toutes les lésions ne peuvent être envisagées ici mais nous étudierons certaines complications spécifiques.

Cardiopathies non cyanogènes, avec shunt

En l'absence d'hypertension pulmonaire associée, la tolérance de la grossesse chez les femmes porteuses d'une CIA ou d'une CIV est généralement excellente, malgré un risque supérieur d'arythmies supraventriculaires pour les CIA, d'endocardite infectieuse pour les CIV et de pré-éclampsie pour les deux [5].

Cardiopathies non cyanogènes, sans shunt

Sténose valvulaire pulmonaire

Le risque d'arythmies et de défaillance cardiaque droite est faible, lié à la surcharge de volume. Il semblerait qu'il existe un risque supérieur à la population générale de pré-éclampsie et de cardiopathies fœtales.

Sténose valvulaire aortique

La morbidité est d'autant plus élevée que la sténose est serrée et associe insuffisance cardiaque et arythmies ventriculaires [6]. Prématurité, retard de croissance intra-utérin et petit poids de naissance surviennent dans 25 % des grossesses chez des femmes porteuses de sténoses aortiques modérées à sévères. En cas de bicuspidie aortique, fréquemment responsable de sténose aortique dans la population jeune, une surveillance attentive des diamètres aortiques doit être réalisée devant le risque de dilatation et de dissection aortique pendant la grossesse.

Coarctation aortique réparée

En l'absence d'hypertension artérielle résiduelle, la grossesse est bien tolérée chez les femmes porteuses de coarctation aortique réparée. En cas d'hypertension artérielle, le traitement médicamenteux doit être adapté pour l'effet tératogène potentiel et le risque d'hypoperfusion fœtale. En cas de dilatation aortique associée, un suivi régulier

lier doit être organisé en raison d'un risque de dissection aortique. Plus de pré-éclampsies sont rapportées.

Cardiopathies cyanogènes sans HTAP

En cas de cardiopathie cyanogène non réparée, le risque de complications maternelles, associant insuffisance cardiaque, arythmies, endocardite infectieuse, thromboses atteint 30 %. Le pronostic fœtal dépend de la saturation maternelle : en cas de saturation inférieure à 85 %, la mortalité fœtale est de 88 % [4].

Tétralogie de Fallot opérée

Des complications cardiaques surviennent dans 12 % des grossesses chez des femmes porteuses de tétralogies de Fallot réparées : insuffisance cardiaque et arythmies. Un remplacement valvulaire pulmonaire est préconisé avant la grossesse en cas d'insuffisance pulmonaire sévère [7].

Transposition des gros vaisseaux palliée à l'étage atrial

Il existe un risque non négligeable d'insuffisance cardiaque et d'arythmies possiblement fatales pendant la grossesse de ces patientes. Une dysfonction systolique irréversible du ventricule droit systémique survient dans 10 % des cas. La dysfonction sinusale, fréquemment rencontrée chez ces patientes, peut être un problème, en particulier pour la croissance fœtale.

Syndrome d'Eisenmenger

Le syndrome d'Eisenmenger, marqué par une hypertension artérielle pulmonaire et une cyanose secondaire au shunt droite-gauche, constitue une contre-indication formelle à la grossesse, en raison d'un risque élevé de mortalité maternelle (20 à 50 %, essentiellement en période péri- ou post-partum, incluant la majoration de la cyanose par diminution des résistances vasculaires systémiques) et de complications fœtales. Une contraception efficace doit donc être utilisée. En cas de grossesse dont la poursuite est souhaitée par la patiente, le repos et l'administration d'une

anticoagulation doivent être discutés en mettant en balance les risques de thrombose et de saignements. Les nouveaux médicaments de l'HTAP semblent apporter un bénéfice (analogue des prostacyclines ou inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5). Ces patientes doivent accoucher dans des centres ayant l'expertise de ces pathologies (centre de référence ou de compétence d'HATP ou de cardiopathies congénitales complexes) [8].

Ventricule unique et circulation type Fontan

Ces palliations consistant à dériver le sang des veines caves directement aux artères pulmonaires pour les cardiopathies de type univentriculaire nécessitent un équilibre délicat pendant la grossesse, entre hypertension veineuse systémique et hypotension artérielle pulmonaire. Elles peuvent conduire à des complications maternelles, incluant arythmies supraventriculaires, complications thrombo-emboliques, dysfonction hépatique, insuffisance cardiaque, accentuation de cyanose ; et à des complications fœtales (essentiellement des FCS très fréquentes). La prévalence de ces complications est difficile à établir du fait de la pauvreté de la littérature, mais reste élevée, dépendant notamment de la qualité du montage initial. Une surveillance régulière et précise est nécessaire au cours et au décours de la grossesse.

Atteinte vasculaire aortique

Plusieurs anomalies génétiques peuvent toucher l'aorte et exposer à un risque de dissection ou de rupture durant la grossesse. Les principales sont le syndrome de Marfan et le syndrome de Loeys-Dietz et plus rarement le sous-type IV du syndrome d'Ehlers-Danlos. Les patientes avec un syndrome de Marfan et un diamètre de la racine aortique > 40 mm ont 10 % de risque de dissection durant la grossesse, alors que celles avec un diamètre aortique normale ont un risque de dissection autour de 1 %. Les recommandations les plus récentes suggèrent un remplacement de l'aorte ascendante avant une grossesse chez les patientes avec un diamètre aortique > 45 mm. Les patientes qui ont une grossesse en cours doivent avoir un monitoring échographique rapproché, et la grossesse doit être menée sous bêtabloquants. Une anesthésie par

épidurale précoce et un accouchement à l'aide de forceps et de ventouses sont recommandés pour les patientes dont le diamètre aortique est inférieur à 40 mm, en gardant en tête une incidence accrue d'ectasie de la dure-mère chez ces patientes. Au-delà de ce diamètre, il s'agit d'un des seules indications de césarienne pour motif cardiologique [9]. À l'inverse du syndrome de Marfan, les patientes avec un syndrome de Loeys-Dietz et les patientes ayant un Ehler-Danlos sont souvent à risque de dissection même en l'absence de dilatation progressive de l'aorte. Enfin, alors que la pathologie de l'aorte ascendante la plus fréquente est la bicuspidie aortique, il n'y a pas de données claires pour évaluer le risque de dissection au cours de la grossesse chez une femme avec une bicuspidie (contre-indications de la grossesse entre 45 et 50 mm) [10]. Il faut de plus prendre en compte la surface corporelle en particulier pour les femmes ayant un syndrome de Turner à fort risque de dissection surtout en cas de coarctation opérée, de bicuspidie aortique d'anévrisme de l'aorte ascendante et d'hypertension artérielle.

Considérations spéciales

Anticoagulation

L'utilisation de coumadine durant le 1^{er} trimestre est associée à un risque tératogène, bien que l'incidence absolue ne soit pas connue. Le risque semble être dose-dépendant, avec une faible incidence d'embryopathie chez les patientes prenant 5 mg/jour ou moins [11]. Le problème le plus important concerne les patientes ayant des valves mécaniques prothétiques. L'héparine est associée à un risque élevé de complications thrombotiques durant la grossesse et certains préconisent la poursuite de la coumadine pendant toute la grossesse jusqu'à 36 SA. L'une des alternatives est de switcher la coumadine pour de l'héparine non fractionnée sous-cutanée avant la 6^e semaine de grossesse et de reprendre la coumadine à partir de la 12^e semaine. L'héparine devra être reprise à la 36^e semaine de gestation pour minimiser le risque d'hémorragie cérébrale du fœtus au cours de l'accouchement. La césarienne programmée à 36 semaines a pour intérêt d'écourter la fenêtre sans anticoagulant (l'héparine peut être suspendue 4 heures avant l'intervention).

Prophylaxie endocarditique

Le risque d'endocardite suivant un accouchement par voie basse est très faible. Selon les recommandations de l'ACC/AHA, l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique a été revue en 2007 et ces recommandations n'indiquent plus l'utilisation systématique d'antibiotiques lors de l'accouchement chez les patientes avec une cardiopathie congénitale même à haut risque [12].

Conclusion

Le nombre de patientes avec une cardiopathie congénitale atteignant l'âge de procréer ne cesse de croître et justifie une prise en charge spécialisée, avec en particulier une évaluation de la cardiopathie avant d'envisager une grossesse, et une information de la patiente sur les risques encourus pour elle et le fœtus. La plupart de ces patientes tolèrent bien la grossesse et l'accouchement avec un risque de complications faible et acceptable, mais la complexité des cardiopathies augmente, en faisant des patientes de plus en plus à risque. Leur prise en charge repose beaucoup sur une collaboration étroite entre cardiologues adultes spécialistes des cardiopathies congénitales, obstétriciens et cardiopédiatres.

Références

- [1] Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32 : 3147-97.
- [2] Opatowsky AR, et al. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012; 98 : 145-51.
- [3] Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischemic heart disease : results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 : 657-65.
- [4] Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002; 105 : 2179-84.
- [5] Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG* 2009; 116 : 1593-601.

- [6] Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, et al. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J* 2009; 157 : 474–80.
- [7] Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 : 174–80.
- [8] Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 : 681–8.
- [9] Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B, et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 : 201–6.
- [10] Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1920–9.
- [11] Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 : 1637–41.
- [12] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European, Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33 : 19–96.

9.8. Greffe cardiaque

L. Houyel, N.-T. Tô

Points clés

- La grossesse est permise chez la femme transplantée cardiaque à partir de 2 ans post-transplantation.
- La grossesse doit être programmée.
- Il faut stopper le mycophénolate mofétil et/ou l'évérolimus ou le sirolimus dès l'annonce du projet de grossesse, et le remplacer par l'azathioprine. Cet arrêt doit être progressif.
- L'accouchement par voie basse est recommandé.
- L'immunosuppression et le suivi doivent être renforcés pendant la première année après l'accouchement.
- L'allaitement est contre-indiqué.

Depuis la découverte de la ciclosporine qui a permis l'essor des transplantations d'organes, un nombre croissant de patients vivent avec un organe transplanté. Parmi eux, 40 à 50 % sont des femmes. La première grossesse chez une transplantée cardiaque date de 1986 [1]. Le National Transplant Pregnancy Registry (NTPR) collige depuis 1991 aux États-Unis les grossesses survenues chez les patientes greffées d'un organe solide (cœur, rein, foie, intestin, pancréas). Actuellement, plus de 2 000 grossesses sont incluses dans ce registre (103 grossesses après transplantation cardiaque, et 1 422 après transplantation rénale),

avec un suivi à long terme des enfants [2]. En France, d'après les données de l'Agence Nationale de la Biomédecine, 33 % des femmes transplantées cardiaques sont en âge de procréer (18–45 ans), ce qui représente seulement 6,2 % de la population totale des patients transplantés cardiaques, majoritairement masculine.

Auparavant déconseillée, la grossesse est maintenant possible chez les femmes transplantées cardiaques, à condition de la programmer et de s'entourer d'un maximum de précautions incluant une surveillance accrue.

Avis préconceptionnel

Toute femme transplantée cardiaque entre 18 et 45 ans doit être avertie de la possibilité d'entreprendre une grossesse, mais également des risques et des contraintes que ce projet comportera. Le meilleur moment pour donner cette information est l'entretien avec le cardiologue transplantateur en vue de l'inscription sur la liste d'attente de greffe, entretien qui sera le plus souvent complété à plusieurs reprises. Après la transplantation, cette information doit être assortie de la prescription d'une contraception, conjointement avec le gynécologue de la patiente, la grossesse étant formellement déconseillée la première année après la greffe. Une étude récente réalisée dans un seul centre

transplantateur aux États-Unis montre que 43 % seulement des femmes en âge de procréer et transplantées d'un organe solide (foie, rein, cœur, poumons, pancréas, intestin) avaient discuté du problème de la grossesse et de la contraception avant la greffe avec un médecin ou le personnel soignant [3]. Seulement 37 % d'entre elles avaient été informées des méthodes contraceptives envisageables après la greffe, le taux d'information le plus bas étant observé chez les femmes transplantées cardiaques : 22 %. Or, la contraception est nécessaire si l'on veut éviter les grossesses non programmées. Paradoxalement, dans cette étude, le taux de grossesses programmées était supérieur à celui observé dans la population générale (71 % contre 51 %), ce qui traduit l'inquiétude des femmes transplantées face à ce sujet. L'information sera d'autant mieux intégrée par la patiente qu'une relation de confiance se sera instaurée avec son médecin transplantateur.

La grossesse doit donc être programmée, en raison des risques pour l'enfant et la mère, et du risque tératogène de certains médicaments immunosuppresseurs qui conduit à modifier le traitement avant de débiter la grossesse.

Contraception

Il est conseillé d'attendre au minimum 1 an, et au mieux 2 ans, avant d'envisager une grossesse afin d'obtenir une stabilité du greffon et une immunosuppression médicamenteuse minimale [4]. La contraception est donc un sujet très important qui doit être abordé d'emblée après la greffe.

Aucun moyen contraceptif n'est contre-indiqué, si le greffon cardiaque fonctionne normalement. Le choix sera donc effectué conjointement par la patiente et son gynécologue traitant. La majorité des patientes sont sous contraceptifs oraux, avec une préférence pour les « pilules » faiblement dosées en œstrogènes ou progestatives pures, en raison du risque thrombo-embolique [3].

Une autre étude conseillerait plutôt des moyens contraceptifs de longue durée d'action permettant une meilleure observance, tels que les implants sous cutanés libérateurs de progestatifs et les stérilets. En

effet, l'utilisation de stérilets chez les patientes transplantées a été controversée, mais cette méthode de contraception s'avère sûre (l'immunosuppression ne rendant pas le stérilet inefficace, et absence de recrudescence d'infection pelvienne). En revanche, s'il existe une coronaropathie ou une dysfonction du greffon, les œstroprogestatifs sont contre-indiqués et les stérilets déconseillés [5].

Mise en route de la grossesse

La grossesse devant être programmée, il est absolument nécessaire de rencontrer les deux futurs parents afin de les avertir des mesures à prendre avant de débiter celle-ci (modification du traitement immunosuppresseur), des risques pour l'enfant et surtout pour la mère, et de la nécessité d'un suivi renforcé pendant la grossesse et l'année suivant l'accouchement.

La parentalité n'est en effet pas simple à gérer chez une patiente transplantée. L'incertitude de pouvoir non seulement mener une grossesse à son terme, mais aussi de survivre suffisamment longtemps pour pouvoir élever son enfant, doit être prise en compte par le couple.

S'il existe un risque de transmission de la maladie cardiaque à l'enfant, un conseil génétique devra être réalisé.

Conseil génétique

Le conseil génétique est important lorsque la cardiopathie ayant conduit à la transplantation est éventuellement transmissible : cardiomyopathie dilatée familiale, cytopathie mitochondriale, cardiopathie congénitale (risque de transmission à l'enfant pouvant aller jusqu'à 8 %). Chez les femmes transplantées pour cardiomyopathie du post-partum, il existe un risque théorique de récurrence mais qui n'a pas été démontré [4].

Vaccinations recommandées avant de débiter la grossesse

Dans l'idéal, ces vaccinations auront eu lieu avant la transplantation cardiaque. Ces femmes devront être vaccinées contre la grippe, le pneumocoque, l'hépatite B et le tétanos [4].

Suivi de grossesse

La grossesse chez une transplantée cardiaque est une grossesse à risques. Elle devra donc faire l'objet d'un suivi obstétrical spécialisé. Le suivi sera organisé conjointement entre le cardiologue du centre de transplantation et l'obstétricien. Sur le plan cardiologique, un suivi bimestriel jusqu'au 6^e mois, mensuel ensuite, est recommandé.

Surveillance du rejet cardiaque

Les biopsies ne sont pas indiquées pendant la grossesse. On se basera donc uniquement sur l'échocardiographie doppler, qui permet de dépister précocement et de façon fiable le rejet [6, 7]. À l'hôpital Marie-Lannelongue, cette technique a remplacé les biopsies endomyocardiques dans le suivi de tous les transplantés cardiaques depuis plus de 15 ans. Dans des mains entraînées, cette technique est extrêmement fiable, à condition que, dans la mesure du possible, l'échographie soit effectuée toujours par le même cardiologue. En effet, des modifications infimes sont détectables très tôt par comparaison avec l'aspect habituel du cœur de la patiente.

Les paramètres échocardiographiques à mesurer sont les suivants :

- pour la fonction systolique : mesure des diamètres ventriculaires gauches, et mesure de la fraction d'éjection. Le *speckle-tracking* semble prometteur, permettant de détecter encore plus précocement une dysfonction systolique [7-9] ;
- pour la fonction diastolique : mesure du TRIV, de l'onde E mitrale, du T1/2 mitral, du rapport E/E' en doppler tissulaire [6].

L'altération de la fonction diastolique précède celle de la fonction systolique.

Infections

Les risques infectieux sont de 11 % pendant la grossesse [4] et concernent essentiellement les infections virales (CMV, varicelle-zona, herpès) et la toxoplasmose (d'autant plus si le donneur est toxoplasmose-positif et le receveur toxoplasmose-négatif). Pour les patientes ayant un herpès récurrent, le traitement antiviral est recommandé pendant les 3 derniers mois.

L'accouchement

L'accouchement par voie basse est recommandé, la césarienne n'étant indiquée que pour raisons obstétricales. Il est néanmoins préférable que l'accouchement soit programmé pour avoir lieu dans les meilleures conditions. L'anesthésie péridurale est recommandée, pour diminuer la réponse sympathique à la douleur et réguler les variations de pression artérielle durant le travail [4].

Risques et conséquences

De la maladie sur la grossesse : risques fœtaux

Fausses couches spontanées et mort fœtale in utero

Le taux de fausses couches spontanées n'apparaît pas plus élevé que dans la population générale (6 à 17 % selon les séries), mais le taux d'enfants mort-nés semblerait supérieur (2 à 6 % selon de petites séries) [4].

Prématurité

Le taux de prématurité est plus élevé et varie selon les séries de 32 à 51 % [2, 4], prématurité spontanée ou induite par des complications maternelles, en particulier la pré-éclampsie.

Retard de croissance intra-utérin

La plupart des enfants ont un petit poids de naissance, en moyenne autour de 2500 g [2, 4]. En dépit de ces risques, le devenir de ces enfants est habituellement très bon [4].

Malformations

L'incidence des malformations chez les enfants nés vivants est comparable à celle observée dans la population générale.

De la grossesse sur la maladie : risques maternels

Risques cardiovasculaires

Les changements hémodynamiques dus à la grossesse sont le plus souvent bien tolérés [4].

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est particulièrement fréquente chez ces patientes. La série du National Transplantation Pregnancy Registry de 1991 à 2010, portant sur 103 grossesses chez des transplantées cardiaques, rapporte un taux d'HTA de 39 % [2]. Elle devra donc être dépistée attentivement et traitée.

Pré-éclampsie

Dans la même série, le taux de pré-éclampsie est de 18 %, alors qu'il est de 2 à 7 % dans la population de femmes primipares en bonne santé [2, 10].

Risques pour le greffon

La plupart des études s'accordent à dire que le greffon ne court pas de risque particulier à condition que la fonction du greffon soit normale, l'hypertension artérielle éventuelle bien contrôlée, et qu'il n'y ait pas eu de rejet récent (pendant l'année précédant la grossesse). La règle est donc d'attendre au moins 1 an, de préférence 2 ans, avant de mettre en route une grossesse, mais il ne faut pas non plus attendre trop longtemps, le risque de rejet chronique augmentant avec les années. Dans une étude datant de 2002, 21 % des femmes transplantées cardiaques ont eu un rejet pendant la grossesse, mais 40 % de ces rejets étaient étiquetés minimes à la biopsie et ne nécessitaient aucun traitement [11]. Le NTPR rapporte un taux plus faible de rejets pendant la grossesse (11 %) mais 6 % de perte du greffon dans les 2 ans suivant l'accouchement [2].

Risques psychologiques

Il faut être attentif pendant cette période, des cas de non-observance ayant été rapportés, soit en raison d'un syndrome dépressif du post-partum, soit au contraire en raison d'un sentiment d'euphorie et d'invulnérabilité. Un suivi psychologique peut être conseillé.

Traitement

Pendant la grossesse

Tous les médicaments immunosuppresseurs passent la barrière placentaire. Certains ont une

Tératogénicité prouvée : c'est le cas du mycophénolate mofétil [12]. On arrêtera donc le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®), et par mesure de précaution en raison de leur utilisation récente le sirolimus (Rapamune®) ou l'évérolimus (Certican®), 6 semaines avant l'arrêt de la contraception. Ces médicaments pourront être remplacés par l'azathioprine, mais ils devront être diminués progressivement (sur 1 à 2 semaines) pour éviter un rejet aigu. Il faudra les reprendre (à dose progressive pour le mycophénolate mofétil, pour éviter au maximum les effets secondaires d'ordre digestif) à partir de la fin du 3^e mois de grossesse.

En revanche, la ciclosporine, le tacrolimus, les corticoïdes (à une dose inférieure à 15 mg/j) et l'azathioprine (à une dose inférieure à 2 mg/kg/j) peuvent être poursuivis sans risque [12].

Les taux sanguins de ciclosporine peuvent diminuer au cours de la grossesse, surtout au cours du 3^e trimestre en raison de l'augmentation du volume sanguin circulant, et les doses journalières devront souvent être augmentées.

D'autres médicaments communément prescrits chez les patients transplantés doivent également être arrêtés en raison d'un risque de tératogénicité et de retentissement sur la croissance fœtale : inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans.

En post-partum immédiat

En post-partum immédiat, les changements hémodynamiques (réduction du volume sanguin, diminution de la filtration glomérulaire) peuvent modifier les taux sanguins d'immunosuppresseurs.

Allaitement

Tous les immunosuppresseurs passent dans le lait maternel, il vaut donc mieux, par sécurité pour l'enfant, contre-indiquer l'allaitement maternel.

Suivi en post-partum

Pendant la grossesse, la réponse immunitaire est diminuée pour permettre à l'organisme maternel de tolérer les antigènes fœtaux [14]. Lors de

l'accouchement et dans les mois suivants, on assiste à une restauration rapide de l'immunité, ce qui explique pourquoi nombre de maladies auto-immunes maternelles sont améliorées pendant la grossesse et peuvent se déclarer, ou s'aggraver rapidement, lors du post-partum [13, 14]. Ceci explique que le risque de rejet est maximal pendant les mois suivant la naissance. Ce rejet peut être soit cellulaire, soit humoral [7, 15]. Un cas de rejet humoral survenu après une fausse couche spontanée à 10 SA, chez une femme transplantée depuis 6 ans avec une fonction ventriculaire gauche normale et des anticorps anti-HLA négatifs, est rapporté dans la littérature [16]. En dépit de traitements radicaux (plasmaphérèses), la patiente est restée en défaillance biventriculaire et est décédée 2 ans plus tard. Des anticorps anti-HLA dirigés à la fois contre le donneur et le père avaient été détectés 1 mois après la fausse couche.

La surveillance du rejet doit donc être renforcée pendant la première année suivant l'accouchement. On recherchera de façon systématique les anticorps anti-HLA, ce dosage étant effectué en routine annuellement après la transplantation cardiaque.

L'immunosuppression sera augmentée dans les 6 premiers mois du post-partum en ciblant une concentration résiduelle de ciclosporinémie de 130–140 ng/mL au lieu de 80–100 habituellement.

Le suivi devra être très rapproché, chez ces femmes qui étaient habituellement suivies tous les 3 mois à partir de la deuxième année post-greffe.

Le premier bilan cardiaque doit être effectué 8 à 15 jours après l'accouchement, puis une fois par mois jusqu'à 1 an. Il comportera, comme il est habituel à chaque consultation post-greffe :

- un bilan sanguin complet avec dosage de la ciclosporinémie ou de la tacrolémie à T0;
- un ECG, un cliché thoracique;
- un examen clinique complet;
- une échocardiographie transthoracique avec une étude de la fonction systolique et diastolique, afin de dépister précocement un rejet.

En cas de doute, une biopsie endomyocardique sera réalisée, avec dosage des C4D pour rechercher un rejet humoral (dû aux anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur).

Conclusion

La grossesse est possible chez les femmes transplantées cardiaques au prix d'un risque contrôlé, à condition de respecter certaines règles : grossesse programmée, au minimum 1 à 2 ans après la greffe, à condition que la fonction du greffon soit normale, qu'il n'y ait pas d'HTA, pas de rejet dans l'année précédant la grossesse, pas de rejet chronique. Les traitements devront être adaptés avec une surveillance renforcée sur le plan cardiaque pendant la première année après l'accouchement.

Références

- [1] Lowenstein BR, Vin NW, Perrone SV, et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 : 589–90.
- [2] Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) : outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010; 65–85.
- [3] French VA, Davis JS, Sayle HS, Wu SS. Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstet Gynecol* 2013; 122 : 809–14.
- [4] Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol* 2007; 31 : 354–62.
- [5] Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid organ transplantation. *Transplantation* 2013; 95 : 1183–6.
- [6] Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplant recipients. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6 : 2.
- [7] Lisi M, Cameli M, Tacchini D, Ballo P, Maccherini M, Mondillo S. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of acute cardiac transplant rejection following pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2012; 40 : 451–4.
- [8] Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8 : 213–21.
- [9] Pieper GM, Shah A, Harmann L, et al. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography : A new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 : 1039–46.
- [10] Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation* 2013; 96 : 227–33.

- [11] Cowan SW, Coscia LC, Philipps L, Wagoner LE, Mannion JD, Moritz MJ, et al. Pregnancy outcomes in female heart and heart-lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34 : 1855–6.
- [12] Fuchs KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007; 31 : 363–71.
- [13] Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7 : 697–707.
- [14] Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Inf Dis* 2007; 45 : 1192–19.
- [15] O'Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ, Lyster HS, Burke MM, Banner NR. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2010; 10 : 180–3.

PLAN DU CHAPITRE

Présentation de la pathologie

Dépistage

- Diagnostic et annonce de l'infection à VIH
- Indications chez la femme enceinte
- Chez le futur père et partenaire
- Lors de l'accouchement

Avis préconceptionnel

- Stratégie thérapeutique
- Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée
- Modalités de procréation

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus) et vice-versa

- Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie chez la mère
- Influence du VIH sur la grossesse
- Transmission mère-enfant du VIH
- Risques pour le fœtus des antirétroviraux

Traitement

- Quel traitement choisir?
- La femme enceinte est déjà sous traitement : faut-il changer le traitement?
- La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral ; quand le débiter ?

Situations particulières

- Prise en charge tardive
- Charge virale spontanément basse
- Infection par le VIH-2
- Échec thérapeutique
- Primo-infection pendant la grossesse
- Prophylaxie des infections opportunistes
- Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère
- Interruption médicale de grossesse pour motif maternel
- Co-infection VIH-VHC
- Co-infection VIH-VHB
- Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse

Conduites à tenir obstétricales

- Mode d'accouchement
- Perfusion de zidovudine
- Manceuvres
- Rupture prématurée des membranes
- Déclenchement
- Amniocentèse
- Cerclage du col utérin

Le post-partum

- Allaitement
- Nouveau-né
- Suivi de la femme

Impact de la grossesse sur la tuberculose

Impact de la tuberculose sur la grossesse

Tuberculose chez les femmes enceintes infectées par le VIH

Diagnostic de la tuberculose pendant la grossesse

Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

Traitement

- Traitements antituberculeux et leurs effets tératogènes
- Traitement d'une tuberculose maternelle
- Traitement d'une tuberculose multirésistante
- Traitement d'une infection tuberculeuse latente maternelle

Conclusion

Le paludisme

Diagnostic d'un accès palustre

- Examen clinique
- Diagnostic biologique
- Diagnostic positif
- Diagnostic de gravité

Particularités du paludisme au cours de la grossesse

- Physiopathologie
- Formes cliniques du paludisme d'importation chez la femme enceinte
- Forme classique simple
- Accès grave
- Formes pauci et asymptomatiques ; formes tardives
- Conséquences maternelles, embryo-fœtales et néonatales

Traitement curatif des accès palustres chez la femme enceinte

- Accès palustre simple à *P. falciparum*
- Accès palustre à *P. falciparum* avec signes de gravité

Accès palustre à *P. vivax*, *ovale* ou *malariae*

- Surveillance
- Après un accès palustre

Prévention du paludisme chez la femme enceinte

- Prophylaxie d'exposition
- Chimioprophylaxie

Conclusion

10.1. Infection par le VIH et grossesse

L. Mandelbrot

Points clés

- Un traitement antirétroviral est toujours indiqué pour prévenir la transmission mère-enfant (TME) du VIH par un contrôle précoce de la charge virale maternelle, qui doit être indétectable avant et pendant l'accouchement.
- La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine à l'accouchement sont des moyens de prévention de la TME recommandés par prudence lorsque la charge virale dépasse 400 copies/mL, mais pas lorsque la charge virale est < 400 copies/mL.
- Chez une femme non traitée avant la grossesse, les antirétroviraux sont débutés généralement à partir de 14 SA.
- Le traitement habituel, sauf cas particuliers, est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP) associé au ritonavir faible dose.
- Poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si les CD4 > 500/mm³ pour le bénéfice à long terme de la femme et pour diminuer le risque de transmission sexuelle au sein du couple.

Les nouvelles recommandations françaises [1] envisagent un traitement antirétroviral précoce et à vie pour toute personne vivant avec le VIH dans le double objectif d'améliorer son pronostic à long terme et réduire son risque de transmettre le virus lors des rapports sexuels. La majorité des femmes est donc traitée, avant, pendant et après la grossesse. Lorsque la femme découvre sa séropositivité pendant la grossesse ou n'est pas traitée pour d'autres raisons, il faut toujours débiter un traitement pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). La question majeure aujourd'hui est le choix des antirétroviraux, pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques d'effets secondaires chez mère et le fœtus. Lorsque le contrôle virologique sous traitement est bon, on peut désormais autoriser des attitudes obstétricales se rapprochant avec prudence de celles appliquées chez des femmes non infectées. Ainsi, la grossesse

chez une femme infectée par le VIH est une grossesse à risque nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Malgré ces progrès spectaculaires, la stigmatisation sociale reste tenace et néfaste.

Présentation de la pathologie

La prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes est de l'ordre de 2 pour 1000 en France. Grâce aux traitements antirétroviraux (ARV), l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH dans les pays développés rejoint celle de la population générale et la transmission mère-enfant est inférieure à 1 %.

En l'absence de traitement, l'infection à VIH se caractérise par une phase asymptomatique suivant la primo-infection, pendant laquelle le virus se réplique activement et altère le système immunitaire, aboutissant au SIDA (les infections opportunistes apparaissant pour des lymphocytes CD4 < 200/mm³) et au décès. Cela dure en moyenne une dizaine d'années, avec de grandes variations individuelles.

Deux marqueurs pronostiques sont utilisés : le taux de lymphocytes CD4 qui traduit l'importance du déficit immunitaire et le taux d'ARN VIH plasmatique (couramment appelé charge virale) qui traduit la vitesse de réplication virale. Il existe deux grandes familles de virus : le VIH-1 dont il s'agit habituellement et le VIH-2, qui est peu répandu et moins transmissible.

Le traitement a pour but d'arrêter la réplication virale, ce qui se traduit par une charge virale qui devient et reste indétectable (< 50 copies ARN VIH/mL).

Plus de 20 antirétroviraux (ART) sont actuellement disponibles (tableau 10.1), appartenant à six classes médicamenteuses : inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI); inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de la protéase (IP), inhibiteurs de l'intégrase, inhibiteurs de la fusion, antagonistes du CCR5 (anti-CCR5). Des formulations existent qui comportent

Tableau 10.1. Principaux antirétroviraux utilisés en 2014.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (AZT) (Rétrovir®, Combivir®) Lamivudine (Epivir®, Combivir®) Ténofovir (Viread®, Truvada®, Eviplera®) Abacavir (Ziagen®, Kivexa®) Emtricitabine (Truvada®, Eviplera®)
Inhibiteurs de protéase (IP)	Lopinavir/ritonavir (Kalétra®) Atazanavir + ritonavir (Reyataz® + Norvir®) Darunavir + ritonavir (Prezista® + Norvir®) Saquinavir + ritonavir (Invirase® + Norvir®)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Névirapine (Viramune®) Efavirenz (Sustiva®, Atripla®) Etravirine (Intelence®) Rilpivirine (Edurant®, Eviplera®)
Inhibiteur de fusion	Enfuvirtide (Fuzeon®)
Anti-intégrase	Raltégravir (Isentress®)
Inhibiteur de CCR5	Maraviroc (Celsentri®)

trois ou quatre principes actifs dans un seul comprimé. Un tableau illustré des antirétroviraux est disponible (http://www.actions-traitements.org/IMG/pdf/AfficheARVpoche_06_10_bd.pdf). Les trithérapies comportent généralement l'association de deux INTI avec un 3^e agent, en fonction de la tolérance, les résistances éventuelles, les comorbidités et la facilité de prise.

L'évaluation d'une patiente déjà traitée comporte la recherche d'antécédents de déficit immunitaire (nadir de lymphocytes CD4 bas, infection opportuniste), de co-infection VHB ou VHC, de cancer, l'historique des traitements antirétroviraux (motifs de changements, intolérances, résistances, inobservance).

Dépistage

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation

ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse.

Diagnostic et annonce de l'infection à VIH

Les tests de dépistage actuels (test Elisa combiné de 4^e génération anti-VIH-1 et -2 et antigène p24 du VIH-1) se positivent généralement dans le mois suivant l'infection. Le diagnostic d'infection VIH nécessite un *Western blot* positif. En raison de la possibilité d'une erreur, il est obligatoire de contrôler le dépistage sur une deuxième prise de sang. Un *Western Blot* incomplet peut correspondre à une séroconversion en cours, une réaction croisée avec le VIH-2, ou une réaction non spécifique. Un contrôle est impératif avant de pouvoir informer correctement la patiente.

L'annonce d'un test positif doit être faite avec tact, empathie et en insistant sur les bénéfices pour la femme et pour l'enfant à naître de la connaissance de ce diagnostic, sans méconnaître le traumatisme de cet événement.

Indications chez la femme enceinte

Le dépistage est systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi 93-121, article 48, du 27 juillet 1993). La femme peut refuser le test, auquel cas le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'expliquer l'intérêt du dépistage pour la mère et l'enfant. Si le refus est maintenu, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Après un test négatif, il est recommandé de proposer un nouveau test au 6^e mois et à l'accouchement afin de détecter les séroconversions VIH en cours de la grossesse chez les femmes exposées à un risque accru, notamment si son partenaire ou conjoint est infecté par le VIH, originaire d'un pays de forte endémie et n'a pas effectué de test de dépistage, en cas de partenaires multiples.

Chez le futur père et partenaire

Le dépistage du VIH est conseillé, car une séropositivité méconnue peut entraîner une

primo-infection de la femme pendant la grossesse, avec un risque élevé de transmission à l'enfant.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un dépistage en cours de grossesse ou chez une femme vivant avec un partenaire séropositif, le test VIH doit être proposé lors de l'accouchement. Le test rapide sur bandelette, avec une goutte de sang capillaire, est généralement fait au laboratoire mais peut être réalisé en maternité. Un résultat «réactif» doit être contrôlé au laboratoire en raison du risque de «faux positif». Il permet néanmoins de prendre des mesures urgentes dans l'attente de la confirmation.

Avis préconceptionnel

Le désir de grossesse, pas toujours explicite, doit être évoqué en consultation de gynécologie. Sans omettre les sérologies et conseils préconceptionnels habituels (vaccination rubéole, acide folique, abstinence d'alcool, de tabac et d'autres drogues), les deux grandes questions sont les modalités de la procréation et le choix du traitement.

Stratégie thérapeutique

Si la femme est déjà traitée, il faut privilégier des antirétroviraux compatibles avec la grossesse (cf. infra). Si elle n'est pas encore traitée, il faut discuter la mise en route d'un traitement antirétroviral pour trois raisons : 1) l'intérêt pour de la femme elle-même à long terme, 2) réduire au maximum le risque de TME, 3) réduire le risque de transmission au conjoint en cas de rapport sexuel sans préservatif. Le risque de TME est pratiquement nul lorsque le traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse et maintenu la charge virale < 50 copies/mL. De plus, cela permet de s'assurer de la tolérance et de l'observance du traitement.

Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée

Les contre-indications définitives sont rares, mais il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : infection opportuniste ou cancer,

maladie grave surajoutée (insuffisance hépatique ou rénale, hypertension artérielle pulmonaire, etc.), échec virologique, situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme. L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement pour améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou par le couple.

Modalités de procréation

La situation diffère selon l'existence (ou non) d'une relation de couple stable, la connaissance de la séropositivité par le conjoint et son statut sérologique. Trois options existent :

- l'auto-insémination évite tout risque de transmission au conjoint ;
- la procréation par des rapports non protégés est appropriée lorsque le conjoint est lui aussi séropositif pour le VIH et les deux membres du couple ont un traitement antirétroviral efficace ; elle est envisageable avec un risque de transmission très faible lorsque le conjoint est séronégatif à condition que la charge virale de la femme soit indétectable depuis plus de 6 mois et en l'absence d'infection génitale [2] ;
- l'AMP est possible dans des centres spécialisés en cas d'infertilité du couple.

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse (mère et fœtus) et vice-versa

Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie chez la mère

Malgré les modifications immunitaires de la grossesse, les études dans les pays industrialisés n'ont jamais retrouvé d'effet sur la progression vers le sida [3]. La numération absolue des lymphocytes CD4 tend à diminuer du fait de l'hémodilution physiologique, mais leur pourcentage ne varie pas.

Influence du VIH sur la grossesse

Le VIH augmenterait les risques d'accouchement prématuré et d'hypotrophie fœtale en cas de défi-

cit immunitaire franc (lymphocytes CD4 bas) ou de pathologie d'organe, mais d'autres facteurs interviennent : précarité, addictions, problèmes psychologiques. Les infections génitales basses et la morbidité post-partum sont augmentées, particulièrement en cas de césarienne.

Par ailleurs, le traitement antirétroviral est associé à une augmentation de la prématurité modérée [4]. Des effets secondaires sont plus fréquents pendant la grossesse : hépatite, anémie ou neutropénie, diabète, rarement acidose lactique.

Transmission mère-enfant du VIH

En l'absence de traitement, le risque était de 15–20 % dans les pays industrialisés. Grâce aux antirétroviraux, le taux de TME du VIH-1 en France métropolitaine est actuellement de 0,3 %.

L'exposition du fœtus au VIH peut se produire in utero, à l'accouchement et via l'allaitement. Le risque est pratiquement nul en début de grossesse, augmente en fin de grossesse et devient majeur autour de l'accouchement. En cas d'allaitement, le risque existe tout au long de sa durée. Le principal facteur de risque est la charge virale maternelle. Les autres facteurs de risque sont moins importants en présence d'un traitement antirétroviral [3].

En cas de co-infection, il y a un risque accru de transmission pour la toxoplasmose, le CMV, l'hépatite C. Le traitement antirétroviral semble réduire ce risque.

Risques pour le fœtus des antirétroviraux

La toxicité des antirétroviraux est une préoccupation majeure [5]. Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. Le taux de malformations n'est pas globalement augmenté chez les enfants exposés aux antirétroviraux. Le seul ARV contre-indiqué au 1^{er} trimestre pour son risque tératogène sur le système nerveux central est l'efavirenz. L'anémie est le principal effet indésirable de la zidovudine. Le risque d'effets à long terme est la question la plus difficile. La zidovudine et plus généralement les analogues nucléosidiques ont tous une génotoxicité potentielle. Des effets cliniques et biologiques durables ont été rapportés :

dysfonction mitochondriale persistante, encéphalopathie, dysfonction myocardique, altération de l'hématopoïèse. Une première évaluation du risque de cancer dans la cohorte française ne montrait pas de sur-risque de cancer, mais le suivi est encore limité.

Traitement

Un traitement antirétroviral a pour objectif une charge virale indétectable. La patiente doit être impliquée, informée sur les risques possibles et sur l'intérêt du traitement.

Quel traitement choisir ?

Le choix de première intention est une trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques (INTI) et un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir (IP/r).

Les INTI utilisables sont : 1) zidovudine + lamivudine qui dispose de la plus grande expérience clinique favorable malgré ses toxicités connues, 2) ténofovir + emtricitabine ou 3) abacavir + lamivudine.

Concernant les IP, les options sont lopinavir, atazanavir ou darunavir, toujours « boostés » par le ritonavir pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces.

Les autres antirétroviraux ne sont pas conseillés de première intention, mais peuvent être nécessaires pour des raisons de résistance ou de tolérance. La névirapine est utilisable mais ne doit pas être initiée pendant la grossesse en raison du risque d'hypersensibilité. L'efavirenz reste contre-indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse pour son risque tératogène, mais son utilisation est possible à partir du 2^e trimestre. Le raltégravir est préconisé en cas de traitement tardif, pour obtenir une réduction plus rapide de la charge virale.

La femme enceinte est déjà sous traitement : faut-il changer le traitement ?

C'est la situation la plus fréquente. Lorsque le traitement est efficace et bien toléré, il est poursuivi ou remplacé avec un IP/r. L'efavirenz doit être remplacé (risque tératogène) le plus tôt possible au

1^{er} trimestre ; néanmoins, si la femme est vue après 14 SA il peut être poursuivi. Les changements sont au mieux réalisés en préconceptionnel.

La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral ; quand le débuter ?

Le traitement doit être envisagé le plus tôt possible, selon les nouvelles recommandations. Dans les cas usuels, il est introduit vers 14 SA, encore plus tôt en cas de déficit immunitaire marqué. Dans certaines situations à bas risque, le choix peut être fait de différer le début, jamais après 24-26 SA [6], pour limiter la durée d'exposition aux antirétroviraux.

Situations particulières

Prise en charge tardive

La mise en route du traitement est une urgence, dont le degré dépend du terme. Il s'agit le plus souvent des femmes mal suivies ou dépistées tardivement, dans un contexte de précarité sociale et/ou psychologique qui justifie de débuter le traitement en hospitalisation.

Si le terme est avancé, on peut renforcer le traitement par un inhibiteur de fusion (enfuvirtide) ou d'intégrase (raltégravir) en plus de la trithérapie classique. Le traitement peut être débuté sans attendre les résultats du bilan immuno-virologique. Le délai ne permet pas en général d'obtenir une charge virale < 400 copies/mL et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine, voire un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant.

En cas de dépistage pendant le travail, une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère.

Charge virale spontanément basse

La monothérapie de zidovudine n'est plus recommandée, mais une monothérapie de lopinavir/r est une alternative à la trithérapie pour limiter l'exposition aux INTI en cas de charge virale initiale faible [7].

Infection par le VIH-2

Le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 est faible en l'absence de tout traitement [8]. Contrairement au VIH-1, une trithérapie au long cours n'est pas systématique. La charge virale VIH-2 est souvent spontanément indétectable (méthode spécifique pour le VIH-2 dans quelques laboratoires universitaires), permettant une prévention allégée de la TME, débutant au 3^e trimestre de la grossesse (plus précoce en cas de risque d'accouchement prématuré). Les options sont la zidovudine seule, utilisée avec succès depuis plus de 20 ans, ou une monothérapie d'IP. Les indications de la perfusion d'AZT au moment du travail, de la césarienne programmée et du traitement du nouveau-né sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1, de même que la contre-indication à l'allaitement.

Échec thérapeutique

La charge virale doit baisser d'au moins 2 log copies/mL après 1 mois ; elle doit être < 400 copies/mL après 3 mois et < 50 copies/mL dans les 6 mois. Lorsque ces objectifs ne sont pas atteints, il faut rechercher une mauvaise observance, une interaction médicamenteuse, ou un sous-dosage des ARV. Le traitement maternel peut être modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des antirétroviraux et du test génotypique de résistance. En cas de vomissements, les anti-émétiques sont utilisables, alors qu'il faut se renseigner sur l'emploi des anti-reflux.

Selon la situation sociale et psychologique (difficulté à prendre le traitement liée au secret ou à la non compréhension), on peut faire appel à un psychologue, un professionnel formé à l'éducation thérapeutique et une médiatrice. Une hospitalisation peut aider en cas d'observance très problématique.

Primo-infection pendant la grossesse

Le risque de transmission est élevé et la situation impose la mise en place rapide d'une combinaison antirétrovirale renforcée, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance.

Prophylaxie des infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200 mm³ ou < 15 %.

Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère

L'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère, associée au traitement d'éventuelles infections opportunistes. Une surveillance rapprochée est nécessaire en raison du risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

Interruption médicale de grossesse pour motif maternel

L'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est justifiée que dans des situations exceptionnelles, où la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme : certaines infections opportunistes, échecs de traitement avec déficit immunitaire sévère, co-morbidités graves (cancer, atteinte cérébrale avec troubles des fonctions supérieures, troubles psychiatriques). La décision est particulièrement délicate en cas de demande d'IMG pour détresse psycho-sociale, avec impossibilité à suivre un traitement antirétroviral.

Co-infection VIH-VHC

La transmission mère-enfant du VHC est augmentée par la co-infection VIH. Aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'est plus recommandée. Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse, mais le traitement du VIH diminue le risque de transmission du VHC.

Co-infection VIH-VHB

Le traitement antirétroviral doit comporter le ténofovir et la lamivudine (ou emtricitabine), éga-

lement actifs sur le virus B et l'enfant doit être séro-vacciné à la naissance.

Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse

Le suivi est mensuel avec l'obstétricien référent, le clinicien VIH et les bilans biologiques de l'efficacité et de la tolérance adapté aux ARV prescrits (tableau 10.2).

- La communication entre professionnels est indispensable, lors d'un staff pluridisciplinaire ou à défaut par courrier. On propose une ou plusieurs séances d'hospitalisation de jour en médecine. Les autres professionnels sont : pédiatre, sage-femme, psychologue, assistante sociale. Les associations sont d'une aide importante.
- On doit encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. Il faut rappeler que l'autorité parentale est partagée, ce qui donne au père le droit de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à son enfant.

Tableau 10.2. Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1.

Avant initiation du traitement pendant la grossesse :

- Bilan préthérapeutique comportant : lymphocytes CD4, charge virale VIH, génotype de résistance (si non fait antérieurement), NFS-plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie, glycémie à jeun.
- Sérologies de dépistage (en l'absence de sérologies positive antérieure disponible), toxoplasmose, rubéole, VHB, VHC, VHA, syphilis.

Suivi du traitement :

- À adapter selon les antirétroviraux, l'évaluation clinique et l'observance :
- Suivi mensuel : charge virale VIH, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie et bandelette urinaire.
- Suivi trimestriel : lymphocytes CD4.
- Suivi au 6^e mois (24–28 SA) : HGPO 75 g.
- Dosages des concentrations plasmatiques des ARV : à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3^e trimestre de la grossesse.

- La supplémentation en fer et en acide folique est recommandée, adaptée au suivi de la NFS-plaquettes. En raison de la carence habituelle en vitamine D chez les femmes enceintes infectées par le VIH, on doit renouveler la prescription de 100 000 UI à chaque trimestre.

Les principaux effets secondaires sont hématologiques (surtout avec les nucléosides), rénaux (avec le ténofovir), métaboliques (diabète favorisé par les antiprotéases) et hépatiques. Une cytolysse hépatique peut survenir avec la plupart des antirétroviraux. Il faut éliminer les causes gravidiques, lithiasiques et virales et les autres causes médicamenteuses. Le choix de changer d'antirétroviral ou de poursuivre, sous surveillance, ou de procéder à l'accouchement dépend de la sévérité de l'atteinte et du terme.

Conduites à tenir obstétricales

L'accouchement est un moment à risque de TME en l'absence de traitement antirétroviral ou avec un traitement suboptimal. En revanche, chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, les risques ne sont plus significatifs. Il faut toutefois garder à l'esprit que les données disponibles concernent des pratiques très prudentes et demanderont confirmation.

Mode d'accouchement

Le rôle protecteur de la césarienne programmée est parfaitement établi, mais il disparaît en cas de multithérapie avec une charge virale contrôlée [9]. Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique (50 copies/mL, 400 ou 1 000 copies/mL), ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations internationales. Les experts français recommandent l'accouchement par voie basse si l'ARN-VIH-1 plasmatique est < 400 copies/mL. Dans le cas contraire, une césarienne est recommandée à 38 SA.

Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne.

Chez une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants, avant l'entrée en travail.

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la césarienne semble justifiée si l'accouchement ne paraît pas proche.

Perfusion de zidovudine

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement ou la césarienne fait partie de la PTME classique : dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence. La perfusion de zidovudine n'apporte pas de bénéfice significatif lorsque la charge virale est contrôlée [10]. Elle n'est donc plus recommandée lorsque la CV est < 400 copies/mL au bilan de 34–36 SA, et en l'absence de doute sur l'observance ou de complication obstétricale.

Dans tous les cas, la femme doit prendre son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Manœuvres

La contre-indication classique est maintenue pour les gestes avec effraction cutanée (pH ou électrode au scalp). La version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

Rupture prématurée des membranes

En l'absence d'antirétroviraux, le risque de transmission augmente en fonction de la durée d'ouverture de l'œuf, mais la différence semble disparaître avec un traitement efficace [11]. L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel.

À terme (après 34 SA), l'extraction est conseillée sans attendre, par déclenchement ou césarienne, selon les conditions obstétricales et virologiques.

Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance. En effet, on préférera aujourd'hui un risque potentiel d'infec-

tion congénitale par le VIH qu'une certitude d'une grande prématurité. La décision pluridisciplinaire tiendra compte du contrôle virologique et du terme. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

Déclenchement

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication à l'induction du travail si la charge virale est faible. La question se pose en cas de conditions obstétricales défavorables, avec un risque potentiel lié aux phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, on conseille de réserver la maturation aux situations où la charge virale plasmatique est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

Amniocentèse

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par antirétroviraux [12]. Si elle n'est pas encore traitée, il faut débiter les antirétroviraux au moins 2 semaines avant l'amniocentèse. On n'attendra pas nécessairement une charge virale < 400 copies/mL, pour ne pas trop retarder le diagnostic anténatal. Les indications de perfusion de zidovudine sont calculées sur celles de l'accouchement. On déconseille la biopsie de trophoblaste en raison des échanges sanguins plus importants, mais elle est envisageable en cas de charge virale indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'une anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au 1^{er} trimestre, etc.).

Cerclage du col utérin

Une prophylaxie antirétrovirale est conseillée en cas de cerclage, selon les mêmes modalités que pour une amniocentèse.

Le post-partum

Allaitement

L'allaitement artificiel reste recommandé en France, car il est la seule prévention totalement

efficace de la transmission postnatale. En Afrique (où l'allaitement maternel est vital), les antirétroviraux sont utilisés en prévention chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement [13].

Nouveau-né

Chez le nouveau-né, la zidovudine est prescrite pour 4 semaines. Ce traitement doit être renforcé dès la naissance [14], dans les situations à haut risque : mère sans traitement durant la grossesse, traitement de moins d'un mois, CV > 1 000 copies/mL à l'accouchement.

Le diagnostic précoce se fait par PCR. L'absence de transmission du VIH est affirmée lorsque la PCR est négative après l'âge de 2 mois. L'enfant doit être suivi jusqu'à 18–24 mois.

Suivi de la femme

La poursuite du traitement antirétroviral est conseillée, sauf exceptions. En dehors du bénéfice individuel, il diminue le risque de transmission sexuelle. Le traitement peut être modifié pour simplifier la prise et tenir compte des interactions avec les contraceptifs.

Le post-partum est une occasion à ne pas négliger pour la révélation de la séropositivité au conjoint. La femme doit être revue avec un bilan VIH 1 à 2 mois après l'accouchement. Il ne faut pas oublier de s'assurer qu'elle reste suivie au long cours pour son infection à VIH.

Références

- [1] Morlat P. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf. 2013.
- [2] Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margoese S, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2013; 8 : e55747.
- [3] Mandelbrot L. Infection par le virus de l'immuno-déficience acquise et grossesse. [5-039-D-40]. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2011; doi : 10.1016/S0246-0335(11)42057-3.
- [4] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy : role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012; 54 : 1348–60.

- [5] Blanche SWJ. Tolerance des antiretroviraux durant la grossesse. *Med Sci (Paris)* 2013; 29 : 383–8.
- [6] Read PJ, Mandalia S, Khan P, Harrisson U, Naftalin C, Gilleece Y, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *Aids* 2012; 26 : 1095–103.
- [7] Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission : the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57 : 891–902.
- [8] Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010; 51 : 833–43.
- [9] Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 : 335, e1-e12.
- [10] Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57 : 903–14.
- [11] Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 : 482 e1-5.
- [12] Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 : 160, e1-9.
- [13] Shapiro RL, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Powis K, et al. HIV transmission and 24-month survival in a randomized trial of HAART to prevent MTCT during pregnancy and breastfeeding in Botswana. *AIDS* 2013; 27 : 1911–20.
- [14] Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366 : 2368–79.

10.2. Tuberculose et grossesse

H. Ferrand, E. Bouvet

Points clés

- Les femmes enceintes atteintes de tuberculose sont plus souvent asymptomatiques.
- Le risque de tuberculose congénitale existe soit par voie hématogène par l'intermédiaire du placenta, soit par inhalation du liquide amniotique infecté.
- Le risque de développer une tuberculose est 10 fois plus élevé chez une femme enceinte infectée par le VIH.
- L'IDR ne présente aucun risque pour les femmes enceintes.

En France en 2010, sur les 5 187 cas de tuberculose déclarés, on estime que 20 % de ces cas concernent des femmes de 15 à 44 ans, susceptibles d'être enceintes [1]. Mais il n'existe pas de données de surveillance spécifique qui per-

mettent de connaître le nombre exact de cas survenant chez des femmes enceintes.

Impact de la grossesse sur la tuberculose

La grossesse n'augmente pas le risque de survenue d'une tuberculose maladie [2].

La tuberculose pulmonaire est la forme la plus répandue. Cependant, les formes extrapulmonaires (en particulier, l'atteinte ganglionnaire) sont retrouvées en plus grande proportion chez les femmes enceintes par rapport à la population générale.

Les femmes enceintes atteintes de tuberculose sont plus souvent asymptomatiques avec un examen direct des crachats plus fréquemment négatif et des atteintes pulmonaires non cavitaires et unilatérales [3]. Le diagnostic peut être ainsi retardé.

Impact de la tuberculose sur la grossesse

La tuberculose pulmonaire ne modifie pas le déroulement de la grossesse ni le mode d'accouchement [4]. Cependant, à un stade avancé et pour les formes extrapulmonaires (à part la tuberculose ganglionnaire), les complications augmentent avec des risques de prématurité, retard de croissance intra-utérin et mortalité périnatale [5].

Les risques pour l'enfant à naître sont importants. La tuberculose peut être transmise à l'enfant pendant la grossesse ou à la naissance, soit par voie hématogène par l'intermédiaire du placenta, soit par inhalation du liquide amniotique infecté. Le risque de tuberculose congénitale est très faible, se manifestant après 2 ou 3 semaines de vie par une détresse respiratoire, une fièvre, une hépato splénomégalie, une léthargie ou un défaut d'alimentation. La tuberculose néonatale, transmise par voie aérienne après la naissance, est souvent fréquente. Il est donc fondamental que le diagnostic de tuberculose soit posé avant l'accouchement.

Tuberculose chez les femmes enceintes infectées par le VIH

Le risque de développer une tuberculose est 10 fois plus élevé chez une femme enceinte infectée par le VIH que chez une femme enceinte non infectée par le VIH [6]. En cas de tuberculose, le risque de mortalité maternelle et infantile est augmenté ainsi que le risque de transmission mère-enfant du VIH et de la tuberculose [7]. Les symptômes tels que la toux, la fièvre, les sueurs nocturnes et la perte de poids doivent être systématiquement recherchés pour éliminer le diagnostic de tuberculose [8, 9].

Diagnostic de la tuberculose pendant la grossesse

La démarche diagnostique n'est pas différente de celle en dehors de la grossesse.

La grossesse peut masquer les signes cliniques de la tuberculose car les symptômes tels que

l'asthénie et la perte d'appétit sont très souvent retrouvés au cours de la grossesse elle-même.

Il est tout à fait possible de faire une radiographie de thorax chez la femme enceinte [10], l'irradiation de l'utérus étant très faible (de l'ordre de 0,01 mGy). Cette irradiation peut encore être diminuée par l'utilisation d'un tablier de plomb. Sur le plan international, il est admis qu'une dose à l'utérus inférieure à 100 mGy en cours de grossesse ne justifie pas d'inquiétude. Les examens courants de radiodiagnostic, y compris sur la région abdomino-pelvienne, délivrent des doses bien inférieures à ce seuil [11].

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur l'examen bactériologique (examen microscopique et culture) des sécrétions respiratoires. Le nombre optimal de prélèvements à adresser au laboratoire est de 2 [12]. En cas de négativité de l'examen microscopique des expectorations, des prélèvements plus invasifs peuvent être pratiqués, même durant la grossesse : expectorations induites, tubages gastriques ou lavage broncho-alvéolaire. En raison du manque de sensibilité de ces examens, un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose.

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a connu ces dernières années des progrès technologiques importants, avec l'identification de *Mycobacterium tuberculosis* et la détection de la résistance aux antituberculeux par des tests de biologie moléculaire simples à utiliser. Ces tests sont plus performants que l'examen microscopique et permettent de raccourcir le délai diagnostique au lieu d'attendre les résultats de la culture qui peut prendre plusieurs semaines [13]. En sélectionnant les patientes les plus suspectes de tuberculose, l'utilisation de ces tests permet de réduire significativement le délai de mise en route du traitement antituberculeux.

Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

L'infection tuberculeuse latente n'a pas de traduction clinico-radiologique. Son diagnostic repose sur l'étude de l'immunité spécifique avec l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et les tests sanguins de détection d'interféron gamma.

La validité de ces tests a été démontrée pendant la grossesse [14, 15]. L'IDR ne présente aucun risque pour les femmes enceintes.

Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente doit concerner toutes les femmes enceintes ayant des facteurs de risque : contact tuberculeux récent, infection par le VIH ou autre immunodépression, origine de zones de forte prévalence et précarité.

Traitement

Traitements antituberculeux et leurs effets tératogènes [11]

L'isoniazide est un antibiotique utilisé par voie orale ou injectable. Ses effets indésirables sont une hépatotoxicité et des neuropathies périphériques. L'augmentation du risque d'hépatite induite par l'isoniazide n'est pas prouvée pendant la grossesse. L'administration de vitamine B6 (pyridoxine) doit être associée à la dose de 50 mg/j afin de prévenir les effets neurotoxiques de l'isoniazide. L'utilisation de l'isoniazide est possible en cours d'allaitement.

La rifampicine peut être utilisée par voie orale ou injectable. Ses effets indésirables sont une hypersensibilité et des troubles digestifs. De rares cas d'hémorragie néonatale précoce sont signalés chez des nouveau-nés de mères traitées par rifampicine jusqu'à l'accouchement. Ces troubles sont dus à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine qui induit une diminution des facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né. Pour prévenir ces accidents hémorragiques, la vitamine K doit être prescrite à la mère à la posologie de 10 mg/j par voie orale pendant les 15 derniers jours de la grossesse ainsi qu'au nouveau-né en salle de travail 0,5 à 1 mg IM ou IV lente. L'utilisation de la rifampicine est possible en cours d'allaitement.

L'éthambutol est utilisé par voie orale ou injectable. Ses effets indésirables sont des névrites optiques. Il est possible d'utiliser l'éthambutol quel que soit le terme de la grossesse. Aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités. Cependant, rien ne permet de savoir si ces enfants ont été surveillés sur le plan ophtalmologique. La quantité d'éthambutol ingérée via le lait serait faible : l'enfant recevrait environ 1 à 5 % de la dose pédiatrique.

Le pyrazinamide ne peut être utilisé que par voie orale. Ses effets indésirables sont une hépatotoxicité. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au pyrazinamide sont très peu nombreuses, mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Le pyrazinamide fait partie du traitement de la tuberculose, recommandé par l'OMS en cours de grossesse et pendant l'allaitement.

La streptomycine et les autres aminosides sont ototoxiques pour le fœtus et donc contre-indiqués pendant la grossesse.

Traitement d'une tuberculose maternelle

Une femme enceinte atteinte de tuberculose maladie doit être traitée sans tarder [16].

Si l'examen microscopique de l'expectoration est positif, la patiente sera placée en isolement respiratoire.

Bien que l'AMM française n'ait pas été modifiée, compte tenu des données accumulées sur la tolérance du pyrazinamide, un traitement standard peut être utilisé, en particulier en cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif [17].

Le traitement standard dure 6 mois et comprend deux phases : une quadrithérapie associant isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois puis l'association isoniazide et rifampicine pendant 4 mois. Si le pyrazinamide n'est pas utilisé durant la première phase, le traitement est prolongé pour une durée totale de 9 mois.

Si une grossesse survient pendant le traitement d'une tuberculose, il faut poursuivre le traitement sans le modifier.

Après au moins 2 à 3 semaines de traitement antituberculeux, il n'y a généralement plus de risque de transmission mère-enfant de la tuberculose.

Un enfant allaité par une mère ayant une tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif a un risque élevé de développer une tuberculose. Une prophylaxie par isoniazide pendant 6 mois, suivie d'une vaccination par le BCG, sera donc administrée à l'enfant après avoir éliminé une tuberculose active [18, 19].

L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez la femme traitée par antituberculeux car les faibles

concentrations des médicaments dans le lait ne sont pas toxiques pour l'enfant. Si l'enfant doit recevoir un traitement, les concentrations obtenues dans le lait sont insuffisantes.

Après l'accouchement, une contraception par œstrogénostatifs ne doit pas être proposée en raison du risque d'inefficacité à cause de l'effet inducteur enzymatique puissant de la rifampicine.

Traitement d'une tuberculose multirésistante

En cas de tuberculose multirésistante, un avis spécialisé au cas par cas sera demandé pour l'utilisation des traitements antituberculeux de seconde ligne dont les effets tératogènes sont très peu étudiés. Une étude péruvienne, portant sur 38 cas de grossesse survenant en cours de traitement pour une tuberculose multirésistante, montre un taux de guérison de 60 % comparable à la population générale [20]. Sur les 32 enfants nés, il y a deux cas d'infection tuberculeuse latente traitée et un cas de tuberculose à l'âge de 19 mois qui a guéri sous traitement de seconde ligne. Un garçon a présenté à la naissance une malformation testiculaire qui ne semble pas liée à l'exposition in utero des antituberculeux prescrits.

Traitement d'une infection tuberculeuse latente maternelle

Il n'y a pas d'urgence à traiter une infection tuberculeuse latente mais lorsqu'un traitement est indiqué en cours de grossesse, les recommandations habituelles peuvent être appliquées, soit l'isoniazide pendant 9 mois, soit l'association isoniazide et rifampicine pendant 3 mois [17].

Conclusion

Le diagnostic de tuberculose au cours de la grossesse est souvent difficile, retardant la mise en route du traitement et augmentant le risque de transmission mère-enfant. Le dépistage des femmes enceintes ayant des facteurs de risque de tuberculose est essentiel. L'initiation précoce du traitement antituberculeux au cours de la grossesse est le meilleur moyen de prévenir le risque

de tuberculose néonatale. Le traitement standard peut être utilisé sans risque pour l'enfant pendant la grossesse et l'allaitement.

Références

- [1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; 24–25 : 285–7.
- [2] Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers : evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis* 2012; 205(Suppl 2) : S216–27.
- [3] Carter EJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy. The Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest* 1994; 106 : 1466–70.
- [4] Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80 : 247–53.
- [5] Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341 : 645–9.
- [6] Pillay T, Khan M, Moodley J, et al. The increasing burden of tuberculosis in pregnant women, newborns and infants under 6 months of age in Durban, KwaZulu-Natal. *S Afr Med J* 2001; 91 : 983–7.
- [7] Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, et al. Maternal tuberculosis : a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2011; 203 : 358–63.
- [8] World Health Organization/Stop TB. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland : World Health Organization; 2011.
- [9] Gupta A, Chandrasekhar A, Gupte N, et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2011; 53 : 1015–8.
- [10] Swartz HM, Reichling BA. Hazards of radiation exposure for pregnant women. *JAMA* 1978; 239 : 1907–8.
- [11] <http://www.lecrat.org/>.
- [12] Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36 : 467–9.
- [13] Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance : a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377 : 1495–505.
- [14] Present PA, Comstock W. Tuberculin sensitivity in pregnancy. *Am Rev Resp Dis* 1975; 112 : 413–6.
- [15] Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119 : 1088–95.

- [16] Bouvet E. Dossier infections et grossesse : Tuberculose et grossesse. Rev Prat 2005; 55 : 1593–600.
- [17] Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP, et al. When should standard treatment not be applied for the tuberculosis patient? Rev Mal Respir 2004; 21 : S75–97.
- [18] World Health Organization. Treatment of tuberculosis : guidelines for national programmes. 4th ed; 2011.
- [19] World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children; 2006, Geneva.
- [20] Palacios E, Dallman R, Muñoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy : treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. Clin Infect Dis 2009; 48 : 1413–9.

10.3. Paludisme et grossesse

M. Valentin, E. Azria, S. Matheron

Points clés

- La grossesse est un facteur de risque de survenue d'un accès grave.
- La transmission interhumaine verticale est possible, par voie transplacentaire.
- Toute fièvre chez une femme enceinte au retour d'une zone d'endémie du paludisme, surtout l'Afrique subsaharienne, doit faire évoquer un accès palustre.

Ce chapitre présenté n'aborde pas les particularités et la prise en charge en zone d'endémie, mais uniquement les cas d'importation.

Le paludisme

Le paludisme est une maladie transmissible liée à une infection par un protozoaire du genre *Plasmodium*.

Il existe cinq espèces :

- *P. falciparum*, potentiellement mortel. Cette espèce ne donne pas d'accès de reviviscence, et s'exprime dans les 2 mois suivant le séjour en zone d'endémie.
- *P. vivax* coexiste avec *Plasmodium falciparum*, et existe dans certaines zones tempérées.
- *P. ovale* est observé principalement en Afrique de l'Ouest.
- *P. vivax* et *P. ovale* sont à l'origine d'accès de reviviscence, et (sauf cas exceptionnels liés à *P. vivax*) n'entraînent pas de formes graves.

- *P. malariae* a une répartition en foyers, n'entraîne que des accès simples, et peut être à l'origine de rechutes des années après l'infection.
- *P. knowlesi*, agent du paludisme du singe, se rencontre en Asie du Sud-Est et peut être la cause de rares cas humains parfois mortels.

40 % de la population mondiale sont exposés, mais 90 % des cas concernent l'Afrique subsaharienne. Il a été à l'origine de 627 000 décès en 2012, dont une majorité d'enfants [1]; 3 500 cas sont rapportés en France en 2012 : *P. falciparum* est en cause dans plus de 80 % des cas. Les observations concernent des personnes migrantes dans presque 90 % des cas. Dans 95 % des cas, il s'agit de formes simples. Une dizaine de décès sont observés chaque année, toujours liés à un retard au diagnostic et/ou au traitement adapté [3].

Le vecteur est un moustique femelle de la famille des anophèles. La transmission interhumaine verticale est possible, par voie transplacentaire : une femme enceinte impaludée peut donc contaminer son fœtus.

L'incubation est silencieuse et dure au moins 1 à 2 semaines. L'accès palustre est lié à l'hémolyse, à la séquestration des hématies parasitées et à la réponse humorale [4].

Les personnes vivant en zone d'endémie acquièrent au fur et à mesure des réinfections une immunité naturelle qui les prémunit des formes graves et même symptomatiques de l'infection à l'âge adulte. Cette immunité disparaît dès lors que cesse l'exposition répétée liée aux piqûres de moustiques.

Diagnostic d'un accès palustre

Examen clinique

Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. Cela doit conduire à la prescription en urgence d'un frottis goutte épaisse. D'autres manifestations cliniques peuvent accompagner la fièvre : diarrhée, vomissements, céphalées, myalgies, asthénie.

L'examen clinique est essentiel pour la recherche des critères de gravité (tableau 10.3).

La grossesse est un facteur de risque de survenue d'un accès grave et impose l'hospitalisation et le traitement en urgence en collaboration avec un réanimateur [5].

Diagnostic biologique

Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur la mise en évidence en urgence sans attendre un frisson ou un pic thermique :

Tableau 10.3. Critères de gravité du paludisme.

Critères cliniques	Critères biologiques
– Neurologiques : obnubilation, confusion, sommolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11	Ictère (bilirubine totale > 50 µmol/L)
– Défaillance respiratoire avec PaO ₂ < 60 mmHg et/ ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire > 32	Hémoglobinurie macroscopique
– Défaillance cardiocirculatoire : PA systolique < 80 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire ou signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	Anémie sévère (Hb < 7 g/ dL, Ht < 20 %)
– Convulsions répétées (≥ 2/24 h)	Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
– Hémorragie clinique	Acidose (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou pH < 7,35)
– Ictère	Hyperlactatémie (++ si > 5 mmol/L)
	Hyperparasitémie > 4 %
	Insuffisance rénale (créatinémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L, et diurèse < 400 mL/24 h malgré réhydratation)

- le frottis sanguin est fiable, rapide; il permet l'identification de l'espèce ainsi que le calcul de la parasitémie;
- la goutte épaisse reste l'examen de référence, fait en laboratoire spécialisé. Il ne permet pas le diagnostic d'espèce.

Diagnostic de gravité

Tout diagnostic de paludisme, dès son évocation, doit faire rechercher des critères de gravité (tableau 10.3) [5].

Particularités du paludisme au cours de la grossesse

Physiopathologie

L'altération des échanges materno-fœtaux liée à la séquestration des parasites dans le placenta, ainsi qu'une anémie chronique, entraîne un retard de croissance intra-utérin [6].

Les femmes enceintes sont plus susceptibles de faire un accès palustre que les femmes non enceintes. Dans les régions de forte endémicité où la transmission du paludisme est dite stable, les femmes acquièrent une immunité protectrice (ou prémunition), et les conséquences du paludisme pour elles-mêmes et pour le fœtus sont moins graves. La parité est un autre déterminant de la sensibilité et de la sévérité du paludisme, le paludisme est plus souvent symptomatique chez les primipares [7, 8].

Formes cliniques du paludisme d'importation chez la femme enceinte

Les particularités de l'accès palustre d'importation chez la femme enceinte ont peu été décrites [9-12]. Une étude menée chez 116 femmes enceintes rapporte qu'il s'agit dans 72 % des cas de migrantes d'origine africaine, dont 22 % de primo-arrivantes (en France depuis moins de 6 mois), que le diagnostic est fait au 1^{er} trimestre dans 20 % des cas, et qu'au total *P. falciparum* est impliqué dans 90 % des cas [13].

Forme classique simple

C'est la forme la plus fréquemment observée (82 %) : fièvre isolée avec ou sans troubles digestifs, sans signe de gravité.

Accès grave

La fréquence des accès graves est de 13 %, avec les mêmes critères de gravité qu'en dehors de la grossesse [5].

Leur recherche doit être d'autant plus systématique que la grossesse est l'un des facteurs de risque de survenue d'un accès grave (multiplié par 2 à 3). Cette susceptibilité est plus importante chez la primipare [14].

Formes pauci et asymptomatiques ; formes tardives

Dans 5 % des cas, le paludisme d'importation est asymptomatique et sa découverte fortuite. La grossesse est l'un des facteurs associés de façon significative aux accès palustres à *P. falciparum* de révélation tardive (18 % des cas), plus de 2 à 3 mois après le retour de zone d'endémie [15].

Conséquences maternelles, embryo-fœtales et néonatales

On distingue trois situations :

- femme enceinte non immunisée avec un risque de formes graves mettant en jeu le pronostic vital maternel, avec risque de fausses couches tardives et de prématurité ;
- femme enceinte immunisée (primo-arrivantes d'une zone endémique de transmission stable) avec peu ou pas de risque d'accès grave, mais anémie chronique fréquente, risque de fausses couches, de prématurité et de RCIU [16] ;
- femme enceinte semi-immunisée et co-infectée par le VIH avec un risque accru d'accès palustre et de transmission materno-fœtale du VIH.

Dans une étude de 116 femmes enceintes ayant présenté un paludisme d'importation, l'issue était une naissance vivante dans 86 % des cas, une fausse couche spontanée dans 6 %, une mort fœtale in utero dans 3 % et une d'interruption de grossesse dans 5 % des cas. Les naissances avant

37 SA représentent 16 % des cas dont 2 % avant 32 SA et un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel a été rapporté dans 22 % des cas dont 8 % d'hypotrophies sévères [13].

Il n'y pas à ce jour de risque de malformation fœtale attribuable à l'infection palustre.

Hors zone d'endémie, le paludisme congénital est rare, essentiellement à *P. falciparum*, et concernant dans 90 % des cas des femmes enceintes originaires de zones d'endémie palustre. Le diagnostic est fait par la mise en évidence chez le nouveau-né, avec ou sans manifestations cliniques (fièvre, hépatosplénomégalie, ictère et anémie hémolytique, thrombopénie), de formes asexuées de *Plasmodium*, dans le sang périphérique ou dans le sang du cordon [17].

Traitement curatif des accès palustres chez la femme enceinte

Compte tenu du risque d'accès grave et de complications obstétricales, tout accès palustre chez une femme enceinte justifie une hospitalisation, en service de médecine ou d'obstétrique [5].

Accès palustre simple à *P. falciparum*

Traitement par quinine par voie orale (po) à raison de 8 mg/kg de quinine toutes les 8 heures (24 mg/kg/jour) pendant 7 jours sans dépasser 2 g/24 h (Quinimax®, comprimé à 500 mg et 125 mg ; Quinine Lafran® comprimé à 500 mg et 250 mg).

En cas de vomissements, la quinine doit être administrée à la même posologie (8 mg/kg/8 heures) en perfusion IV de 4 heures.

La seule contre-indication à la quinine est l'existence de troubles de la conduction intraventriculaire justifiant la réalisation systématique d'un ECG à la recherche de QT long.

En cas de contre-indication à la quinine :

- atovaquone-proguanil (Malarone®, comprimé à 250/100 mg) : 4 comprimés en 1 prise à j0, j1, j2 avec un repas ;
- méfloquine (Lariam®, comprimé à 250 mg) : 25 mg/kg en 3 prises en 1 journée, soit 3 comprimés puis 2 comprimés 8 heures plus tard, puis 1 comprimé 8 heures après.

Accès palustre à *P. falciparum* avec signes de gravité

Le traitement établi avec un réanimateur comportera la quinine intraveineuse, ou l'artesunate intraveineux (Malacel®), selon le nombre et la sévérité des critères de gravité et le terme [18].

Accès palustre à *P. vivax*, *ovale* ou *malariae*

En l'absence d'identification certaine de l'espèce plasmodiale en cause, tout accès palustre doit être traité comme un accès à *P. falciparum*.

Si l'identification de *P. vivax*, *ovale* ou *malariae* est certaine, et en l'absence de vomissements, un traitement par chloroquine (Nivaquine®, comprimé à 100 mg) doit être débuté à raison de 25 mg/kg répartis sur 3 jours (10 mg/kg puis 5 mg/kg 6 heures plus tard, puis 5 mg/kg à j1 et j2).

En cas d'accès à *P. vivax* ou *ovale*, le traitement par primaquine est théoriquement indiqué afin de prévenir les accès de reviviscence est contre-indiqué pendant la grossesse.

Surveillance

- Clinique ; température, fréquence cardiaque et pression artérielle toutes les 8 heures, diurèse.
- Biologique : glycémie capillaire (toutes les 8 heures) (risque d'hypoglycémies sévères lié à la quinine). Contrôle de la NFS, des transaminases et surtout du frottis-goutte épaisse est recommandé à j3, j7 et j28.

La négativation du frottis doit être obtenue à j7 ou doit faire suspecter des problèmes d'observance. La visite et le bilan biologique de j28 ont pour objectif de dépister une résistance.

Après un accès palustre

- Mère : taux d'hémoglobine (anémie liée au paludisme pouvant être aggravée par l'accouchement).
- Fœtus : croissance fœtale.

Prévention du paludisme chez la femme enceinte

Selon les recommandations françaises [2], les femmes enceintes doivent éviter de se rendre dans des zones de transmission du paludisme.

Si le voyage ne peut être évité, la prévention est indispensable.

Prophylaxie d'exposition

- Protection individuelle contre les piqures de moustique.
- Port de vêtements couvrants.
- Moustiquaires imprégnées d'insecticides.
- Répulsifs cutanés, à appliquer sur les zones de peau découvertes.
- Imprégnations de vêtements par insectifuges (perméthrine ou bifenthrine).
- Les bracelets anti-insectes, huiles essentielles, appareils sonores à ultrasons, et la vitamine B1 sont inefficaces, comme l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans papiers et auto-collants gluants sans insecticide.
- Les lotions, gels et sprays autorisés en cours de grossesse sont répertoriés dans le [tableau 10.4](#).

Chimioprophylaxie

Les pays sont classés en quatre groupes en fonction de la résistance aux traitements antipaludiques :

- groupe 0, zone sans paludisme ;
- groupe 1, zone sans chloroquino-résistance ;
- groupe 2, zone de chloroquino-résistance ;
- groupe 3, zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance.

Les recommandations sont consultables en ligne (<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-22-23-2013>) [2].

En 2013, tous les pays d'Afrique subsaharienne font partie du groupe 3.

Le choix du traitement préventif doit tenir compte des antécédents pathologiques, d'intolérance aux antipaludiques et des possibles interactions médicamenteuses. Les médicaments, posologies et indications, sont listés dans le [tableau 10.5](#) :

Tableau 10.4. Recommandations de l'Afssaps pour l'utilisation des répulsifs cutanés [2].

Tableau 10 Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation						
Tableau établi à partir des données de déclaration des produits biocides du Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, et des recommandations de bonne pratique clinique sur la « protection personnelle antivectriculaire » établies par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS ¹ . Pendant la période transitoire actuelle, les produits mentionnés ne peuvent encore être évalués selon les exigences de la directive européenne Biocides et sont commercialisés sous la responsabilité des fabricants. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit et de ses modalités d'utilisation avant son acquisition sur http://sirmibad.fr/public/serveur/produitList.html						
Substance active et concentration		Nom commercial et présentation (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)			
			A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans
DEET ^{2,3} (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	Ultrathon® lotion (spray)	1	2	2	3
	25%	Insect Ecran® famille (spray)	1	2	2	3
	30%	Moustidoze® lotion répulsive zones infestées (lotion), Moustifluid® zones à hauts risques (spray), Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)	1	2	2	3
	34%	Ultrathon® crème (crème)				3
	50%	Insect Ecran® zones infestées adultes (spray)				3
IR3535 ⁴ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Bioelectrol® famille (lotion), Moustifluid® zones tempérées (spray), Moustifluid® jeunes enfants (lotion), Moustikologne® haute tolérance (lotion), Pico® anti-moustiques (spray), Les botaniques insectes® (spray), Vendome® adultes (spray)	1	2	2	3
	25%	Cinq sur Cinq® Tropic enfants (lotion), Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray roll-on), Moustifluid® zones tropicales (spray)			2	3
	35%	Cinq sur Cinq® Tropic (lotion)			2	3
	20%	Centaur® (spray), Insect Ecran® zones infestées enfants (spray), Mosquito Guard® (spray), Répuls Total® (émulsion)			2	3
	25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray), Moustidoze® lait répulsif famille (lait), Moustikologne® protection extrême (lotion)			2	3
KBR3023 ⁴ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%					3
	25%					
PMDR04 ⁴ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol)	25%	Mousticar® (spray), Bioelectrol naturel® (spray)	1	2	2	3

¹ Disponible sur <http://www.medicine-voyages.fr/publications/ppatextecourt.pdf>

² En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

³ Le DEET a fait l'objet d'une expertise au niveau européen dans le cadre de la Directive biocides 98/5/CE, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

⁴ L'IR3535, le picardine et le PMDR04 sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Tableau 10.5. Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances [2].

Tableau 6 Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, 2013		
Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp*/j	
Groupe 2	À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline Doxypalu®, 100 mg/j ou Granudoxy® G 100 mg/j Doxy® 100 G 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
* Cp=comprimé.		

- pays du groupe 1 : chloroquine (Nivaquine®);
- pays du groupe 2 : association chloroquine-proguanil (Savarine®);
- pays du groupe 3 : méfloquine (Lariam®) ou association atovaquone-proguanil (Malarone®).

Conclusion

Toute fièvre chez une femme enceinte au retour d'une zone d'endémie du paludisme, surtout l'Afrique subsaharienne, doit faire évoquer un accès palustre. Tout accès palustre chez une femme enceinte impose l'hospitalisation immédiate et un traitement urgent par quinine. Les femmes enceintes doivent éviter de se rendre dans des zones de transmission du paludisme. Si le voyage ne peut être évité, une prévention systématique est indispensable.

Références

- [1] www.who.int/malaria/.../world_malaria_report_2013.
- [2] Recommandations sanitaires pour les voyageurs. Bull Epidemiol Hebdomadaire 4 juin 2013; n°22-23.
- [3] http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2012.pdf.
- [4] Laurent V, Buffet P, Jaureguiberry S, Bruneel F. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. La lettre de l'infectiologue. Dossier thématique "Paludisme" 2012; 6 : 222-6.
- [5] Recommandations pour la pratique clinique 2007. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* (révision de la conférence de consensus 1999). Med Mal Inf 2008; 38 : 68-117.
- [6] Kabyemela ER, Fried M, Kurtis JD, et al. Fetal responses during placental malaria modify the risk of low birth weight. Infect Immun 2008; 76 : 1527-34.
- [7] Maubert B, Fievet N, Tami G, Boudin C, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. Parasite Immunol 2000; 22 : 191-9.
- [8] Srivastava A, Gangnard S, Round A, et al. Full-length extra cellular region of the var2CSA variant of PfEMP1 is required for specific, high-affinity binding to CSA. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107 : 4884-9.
- [9] Botelho-Nevers E, Laurencin S, Delmont J, Parola P. Imported malaria in pregnancy : a retrospective study of 18 cases in Marseille, France. Ann Trop Med Parasitol 2005; 99 : 715-8.
- [10] Foca A, Matera G, Barreca GS, Gagliardi F, Apuzzo G, Guaglianone L. Imported malaria in pregnancy due to *Plasmodium falciparum*. J Travel Med 2001; 8 : 331-2.
- [11] Subramanian D, Moise Jr KJ, White Jr AC. Imported malaria in pregnancy : report of four cases and review of management. Clin Infect Dis 1992; 15 : 408-13.
- [12] Jimenez BC, Cuadros-Tito P, Ruiz-Giardin JM, et al. Imported malaria in pregnancy in Madrid. Malar J 2012; 11 : 112.
- [13] Faussart A, Thierry M, Godineau N, et al. Paludisme d'importation de la femme enceinte (1998-2008). In : 11es Journées Nationales d'infectiologie. : Montpellier (communication orale); 2006.
- [14] Fievet N, Varani S, Ibitokou S, et al. *Plasmodium falciparum* exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. Malar J 2009; 8 : 251.
- [15] D'ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, et al. Prolonged *Plasmodium falciparum* Infection in Immigrants, Paris. Emerg Infect Dis 2008; 14 : 323-6.
- [16] Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz P, et al. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality : a meta-analysis of 32 national cross-sectional data sets in Africa. Lancet Infect Dis 2012; 12 : 942-9.
- [17] Menendez C, Mayor A. Congenital malaria : the least known consequence of malaria in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12 : 207-13.
- [18] Bruneel F, Laurent V, Bedos JP, Wolff M. La lettre de l'infectiologue. dossier thématique. "Paludisme" 2012; 6 : 234-8.

Pathologies hématologiques

CHAPITRE 11

PLAN DU CHAPITRE

Classification des anémies

Diagnostic des microcytoses avec ou sans anémie

- Carence en fer
- États inflammatoires
- Microcytoses normo- ou hypersidérémiques avec ou sans anémie

Diagnostic des anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives

- Anémie aiguë hémorragique
- Anémies hémolytiques
 - Anémies hémolytiques corpusculaires
 - Anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire
 - Anémies hémolytiques extracorporelles
- Anémies arégénératives en cours de réparation

Diagnostic des anémies normocytaires ou macrocytaires arégénératives

- Érythroblastopénies
- Anémies mégalo-blastiques
- Envahissement médullaire par un processus malin
- Syndromes myélodysplasiques
- Insuffisances médullaires globales
- Myélofibroses

Contexte - La drépanocytose

Avis préconceptionnel

- Conseil génétique
- Évaluation préconceptionnelle
- Clinique
- Biologique
- Résultats récents
- Traitements et vaccins

Surveillance de la grossesse

Prévention des complications

- Règles hygiéno-diététiques
- Traitement systématique
- Transfusion sanguine
 - Indications transfusionnelles
 - Modalités
- Médicaments à éviter lors de la grossesse

Traitement des complications

- Terme de l'accouchement

Post-partum

Contraception

Interruption de grossesse

Alphathalassémies

Bêta-thalassémies

Diagnostic

- Quels sont les examens de première intention à demander ?
- Interprétation des résultats
- Quel patient adresser en consultation spécialisée de conseil génétique ?

Hémoglobinopathies d'intérêt obstétrical

Complications cliniques

Traitement et prise en charge

Grossesse et thalassémie

Données générales sur la pathologie

Thrombocythémie essentielle sur la grossesse

Grossesse sur thrombocythémie essentielle

Consultation antéconceptionnelle

Modalités du suivi de la grossesse

Traitement

Post-partum

Conclusion

Thrombopathies constitutionnelles (TC)

- Dans les formes sévères
- Dans les formes modérées
- Étiologies
 - Maladies de « l'adhésion »
 - Maladies de l'agrégation : la thrombasthénie de Glanzmann (TG)

Préparation de la grossesse

- Consultation préconceptionnelle
- Arrêt du traitement hormonal

Prise en charge de la grossesse

- Prise en charge de la grossesse et de ses suites
- Au premier trimestre
- En pré- et per partum
- Hémorragies du post-partum (PPH)

Outils hémostatiques

- Concentrés plaquettaires
- DDAVP
- Antifibrinolytiques
- Facteur VII recombinant ou rFVIIa (Novoseven®)

Prise en charge du fœtus/nouveau-né

En conclusion

Étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse

Démarche diagnostique devant une thrombopénie au cours de la grossesse

Thrombopénie gestationnelle

Purpura thrombopénique immunologique

- Généralités et modalités du diagnostic
- Risques et conséquences du PTI sur la grossesse
- Traitement de la mère pendant la grossesse en dehors de l'accouchement
- Traitement au moment de l'accouchement
 - Préparation à l'accouchement
 - L'accouchement
- Après l'accouchement
 - La mère
 - Le nouveau-né
 - L'allaitement
- Suivi de la grossesse
- Avis préconceptionnel

Prises en charge thérapeutique des autres thrombopénies au cours de la grossesse

- Pré-éclampsie
- HELLP syndrome
- Lupus et SAPL
- Microangiopathies thrombotiques (PTT et SHU)

Suivi post-partum

11.1. Exploration d'une anémie

R. Girot, M. Bornes

Points clés

- L'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL.
- L'orientation étiologique dépend du volume globulaire moyen (VGM) et du taux de réticulocytes.
- Les origines sont multiples et un interrogatoire précis et des examens ciblés en fonction du VGM et du caractère régénératif ou non permettent de cibler les examens complémentaires nécessaires.

L'anémie est définie par une diminution de la quantité d'hémoglobine totale circulante. En pratique clinique courante, c'est la concentration d'hémoglobine qui définit l'anémie, lorsqu'elle est au-dessous d'un certain seuil, qui chez la femme enceinte est < 10,5 g/dL.

Classification des anémies (tableau 11.1 et figure 11.1)

L'orientation diagnostique dépend du volume globulaire moyen (VGM - exprimé en fL) et du taux de réticulocytes. Trois situations sont possibles.

1. L'anémie est microcytaire et le diagnostic est orienté par les résultats de l'étude des marqueurs du métabolisme du fer.
2. L'anémie est normocytaire ou macrocytaire et régénérative (taux de réticulocytes supérieur à 120 G/L) suggérant une hémorragie, une anémie hémolytique ou une anémie arégénérative en cours de réparation.

Tableau 11.1. Diagnostic des anémies.

Limite inférieure de la concentration d'hémoglobine définissant l'anémie	
Femme	< 12 g/dL
Femme enceinte	< 10,5 g/dL
Homme	< 13 g/dL
Nouveau-né	< 14 g/dL
Enfant	< 10-12 g/dL

3. L'anémie est normocytaire ou macrocytaire et arégénérative (taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L); la démarche diagnostique consiste à étudier la moelle hématopoïétique.

Diagnostic des microcytoses avec ou sans anémie (figure 11.2)

Les anémies microcytaires sont précédées d'une phase de microcytose sans anémie. Les méthodes utilisées sont la mesure du fer sérique (FS) et de la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF), du coefficient de saturation de la transferrine (CS) et de la ferritine sérique. Les valeurs normales du FS sont de $18 \pm 6 \mu\text{mol/L}$. La CTF est un dosage fonctionnel de la transferrine dont la valeur normale est de $55 \pm 10 \mu\text{mol/L}$. Le CS correspond au rapport du FS sur la CTF; ses valeurs normales sont de 15 à 40 %. La ferritine sérique a des valeurs normales de 20 à 280 $\mu\text{g/L}$, les chiffres étant un peu plus bas chez la femme que chez l'homme. La ferritine peut augmenter dans les états d'inflammation et la cytolysé hépatique.

Carence en fer

On distingue trois stades selon le degré de la carence en fer :

1. la simple déplétion des réserves tissulaires, caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 20 ng/mL;
2. la déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse. À l'hypoferritinémie s'associent une baisse du FS et du CS, une diminution du VGM et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH);
3. l'anémie ferriprive *stricto sensu*, avec une diminution de la concentration d'hémoglobine.

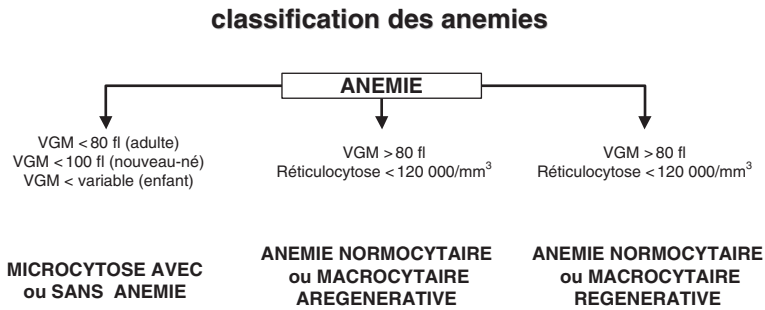


Figure 11.1. Classification des anémies.

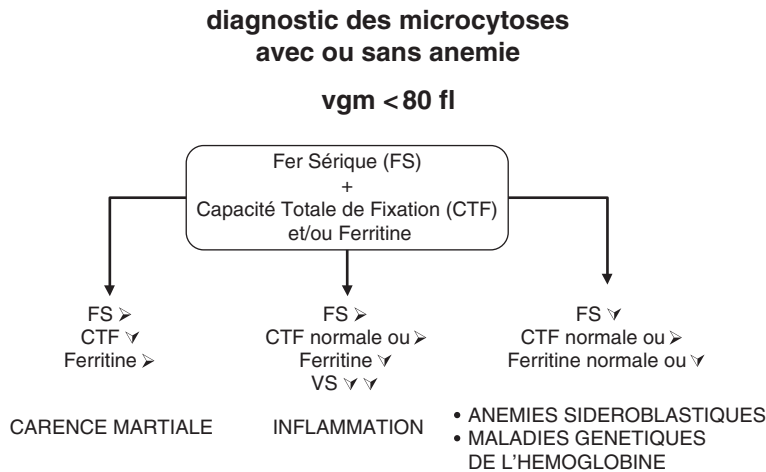


Figure 11.2. Diagnostic des microcytoses avec ou sans anémie.

La carence martiale est de loin la cause la plus fréquente, représentant 90 % des d'anémies chez la femme enceinte. Dans les pays industrialisés, l'anémie ferriprive concerne 10 à 20 % des femmes enceintes. Plus rare au cours de la première moitié de grossesse (2 à 5 %), elle résulte d'une carence préalable. La grossesse multiplie par trois les besoins en fer chez la femme, puisque le fœtus, le placenta et l'hémorragie de la délivrance demandent près de 1 000 mg de fer, soit un quart des réserves de la femme enceinte. De même, la lactation demande de supplémer l'alimentation. Les besoins en fer augmentent de 1 mg/jour au 1^{er} trimestre jusqu'à 8 mg par jour au 3^e trimestre. Les réserves en fer maternelles sont rapidement mobilisées par l'accroissement de la masse érythrocytaire, ce qui entraîne un effondrement physiologique de la ferritine dès la fin du

2^e trimestre de la grossesse. Le mécanisme principal d'adaptation maternel est l'augmentation de l'absorption intestinale du fer à partir de 20 SA. Une alimentation normale et équilibrée permet à une femme non carencée de satisfaire les besoins en fer d'une grossesse normale. Il est important de contrôler la concentration d'hémoglobine au 1^{er} trimestre en cas de facteurs de risque, et au 3^e trimestre de la grossesse afin d'évaluer la nécessité d'une supplémentation. La supplémentation systématique n'est pas recommandée à l'heure actuelle.

Au niveau placentaire, des récepteurs de la transferrine permettent de maintenir un taux d'hémoglobine fœtale normal, sauf en cas d'anémie ferriprive sévère (<7 g/dL). En cas d'anémie maternelle précoce et sévère, il y a une augmentation des risques de prématurité et d'hypotrophie.

Les carences en fer dues à une *malabsorption digestive* sont souvent mixtes (fer, protéines, vitamine B12 et/ou folates). Elles sont d'origine gastrique ou intestinale. Il peut s'agir d'un saignement digestif. En cas d'anémie ferriprive inexpliquée en début de grossesse, des explorations endoscopiques digestives doivent être discutées.

L'hémogramme montre une diminution constante de la concentration d'hémoglobine. La microcytose peut descendre jusqu'à des valeurs de VGM de 50 fL. L'hypochromie (TCMH < 25 pg) et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine [CCMH] < 28 g/dL) est toujours présente. Le fer sérique est abaissé (< 12 µmol/L). Le CS est nettement abaissé. La CTF varie en sens inverse de la sidérémie, d'autant plus qu'une hyposidérémie stimule la synthèse hépatique de transferrine. Elle est donc à la fois augmentée (> 65 µmol/L) et désaturée (< 15 %). La ferritine plasmatique est abaissée dans les anémies sidéropéniques par carence martiale.

États inflammatoires

Les états inflammatoires chroniques des maladies infectieuses ou inflammatoires et des cancers se compliquent de désordres du métabolisme du fer qui ont des similitudes avec la carence en fer. L'anémie est normocytaire ou microcytaire, souvent modérée; elle s'accompagne d'une diminution du FS, de la CTF, et d'une augmentation de la ferritine sérique. Le seul traitement efficace est de supprimer la cause de l'inflammation; la prescription de fer est inutile. La grossesse peut être l'occasion du diagnostic d'une maladie inflammatoire à l'occasion d'une poussée.

Microcytoses normo- ou hypersidérémiques avec ou sans anémie

Les microcytoses non carentielles avec ou sans anémie regroupent deux catégories de maladies du globule rouge, les maladies génétiques de l'hémoglobine (thalassémies) et certaines anémies sidéroblastiques toxiques comme dans le saturnisme (caractérisée par des ponctuations basophiles dans les hématies) ou médicamenteuses (certains antituberculeux (INH), antibiotiques et antimitotiques).

Diagnostic des anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives (figure 11.3)

Les anémies régénératives normocytaires ou macrocytaires sont l'expression soit d'une anémie aiguë hémorragique, soit d'une anémie hémolytique, soit d'une anémie arégénérative en cours de réparation. Lorsque l'hémorragie n'est pas extériorisée, le diagnostic entre anémie aiguë hémorragique et anémie hémolytique peut être difficile.

Anémie aiguë hémorragique

En cas d'hémorragie abondante, le tableau clinique associe des signes d'hypovolémie et des signes d'anémie (tachycardie, baisse de la pression artérielle et polypnée). L'hémogramme peut être trompeur initialement. Le diagnostic étiologique est plus difficile en cas d'hémorragie non extériorisée (hémorragie digestive, hématome profond, etc.).

Anémies hémolytiques

Ce cadre regroupe les anémies hémolytiques corpusculaires induites par une anomalie constitutionnelle du globule rouge, et les anémies hémolytiques extracorporelles résultant de la destruction de l'hématie par un mécanisme qui lui est extérieur. Habituellement, le diagnostic d'anémie hémolytique constitutionnelle ou auto-immune est connu avant la grossesse.

Anémies hémolytiques corpusculaires

Anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire

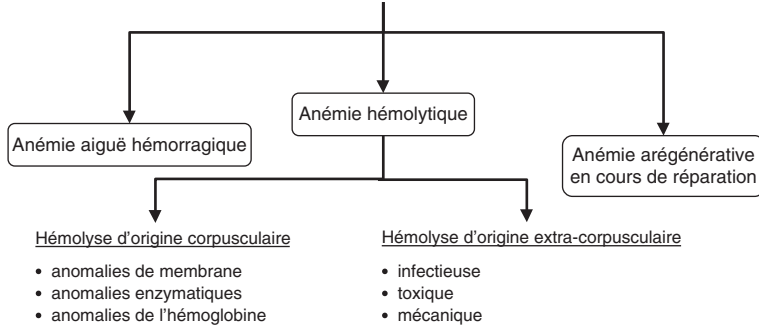
Elles se résument essentiellement à deux entités héréditaires : la sphérocytose et l'elliptocytose.

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, de transmission dominante ou récessive, est la plus fréquente anomalie constitutionnelle du globule rouge des populations caucasiennes. Les trois signes cli-

DIAGNOSTIC DES ANEMIES NORMOCYTAIRES ou MACROCYTAIRES REGENERATIVES

VGM > 80 fl
Réticulocytose > 120 000/mm³

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'HEMORRAGIE OU DE L'HYPERHEMOLYSE



DIAGNOSTIC DES ANEMIES NORMOCYTAIRES ou MACROCYTAIRES AREGENERATIVES

VGM > 80 fl
Réticulocytose < 120 000/mm³

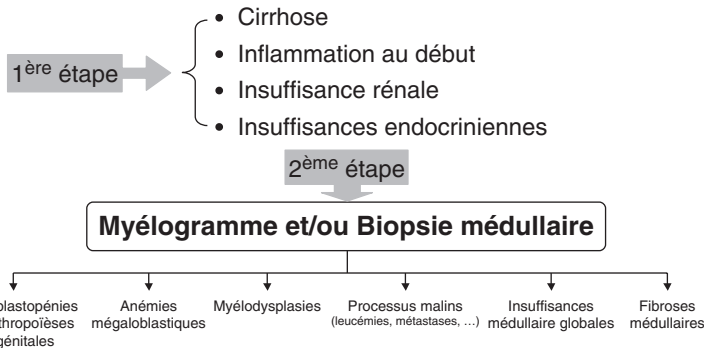


Figure 11.3. Diagnostic des anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives.

niques de l'anémie hémolytique, la pâleur, l'ictère et la splénomégalie, sont d'intensité variable. L'hémogramme montre une anémie variable avec une hyper-réticulocytose allant de 5 à 20 %. À l'examen des frottis, les hématies sont de petite taille, sphériques et denses (sphérocytes).

L'elliptocytose héréditaire est une affection génétique de transmission récessive ou dominante caractérisée par la forme allongée des hématies. L'expression clinique est variable allant des formes frustes de découverte fortuite jusqu'aux formes graves exigeant des transfusions régulières comme on l'observe dans la pyropoïkilocytose héréditaire.

Anémies hémolytiques par déficit enzymatique

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Le déficit en G6PD frappe tout spécialement les populations noires, méditerranéennes et asiatiques. La transmission génétique est liée au chromosome X. La maladie est exprimée chez les sujets de sexe masculin dit hémizygote pour le déficit, les sujets féminins sont homozygotes ou hétérozygotes. Le diagnostic biologique est suggéré par la mise en évidence de corps de Heinz dans les hématies et la preuve du déficit enzymatique est apportée par le dosage biochimique.

Déficit en PK

Le déficit en PK se transmet selon le mode autosomique récessif. Les hétérozygotes sont asymptomatiques. Chez les homozygotes, l'anémie hémolytique est chronique et son degré varie d'un cas à l'autre. Le diagnostic est apporté par le dosage enzymatique.

Maladies génétiques de l'hémoglobine

Deux grandes catégories de maladies génétiques de l'hémoglobine sont responsables d'anémie : 1) les syndromes thalassémiques et 2) les hémoglobinopathies. Dans ce dernier groupe, la drépanocytose est la plus fréquente, les hémoglobinoses C et E le sont moins et les hémoglobines instables sont rares. La drépanocytose est traitée dans le chapitre suivant.

Thalassémies

Les thalassémies sont définies par une diminution de synthèse d'une des chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente : α -thalassémie, β -thalassémie. Les thalassémies sont courantes dans le bassin méditerranéen, en Afrique, dans le Moyen-Orient, les Indes et le Sud-Est Asiatique. Les syndromes thalassémiques se transmettent génétiquement selon le mode autosomique récessif.

α -thalassémies

L'hémoglobinoïde H résulte de la délétion de trois gènes α -globine. L'anémie est modérée entre 7 et 10 g/dL d'hémoglobine. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine H. Toute aggravation de l'anémie doit faire rechercher une cause associée. La délétion des quatre gènes α -globine (avec la présence exclusive d'hémoglobine Bart' ou tétramères de chaînes γ) n'est pas viable, car elle entraîne un anasarque fœtal incurable. De telles situations justifient le diagnostic prénatal chez les couples à risque pour permettre une interruption précoce de la grossesse.

β -thalassémies

Les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants. Le taux d'hémoglobine est normal ou discrètement diminué (entre 10 et 13 g/dL), la réticulocytose est normale ou un peu élevée. Les deux signes biologiques caractéristiques sont la microcytose (volume moyen cellulaire < 80 fL) associée à une élévation de l'hémoglobine A_2 (>3,5 %). La thalassémie majeure ou anémie de Cooley correspond à la β -thalassémie homozygote. Dans sa forme majeure, la thalassémie homo-

zygote exige des transfusions mensuelles associées à un traitement chélateur du fer.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est la seule anémie hémolytique acquise d'origine corpusculaire. L'affection hématologique se révèle sous la forme d'une anémie hémolytique et thrombosante; par ailleurs des clones HPN sont souvent mis en évidence au cours de l'évolution des aplasies médullaires traitées par immunosuppression.

Anémies hémolytiques extracorporelles

Hémolyses infectieuses ou parasitaires

Le *paludisme* est l'une des principales causes d'anémie dans le monde, qu'il faut évoquer en cas de séjour en pays d'endémie.

Les *septicémies* à *Clostridium perfringens* peuvent s'observer dans certaines néoplasies profondes ou endocardites. Les septicémies à Gram négatif (*Escherichia coli*), à streptocoques ou à staphylocoques se compliquent parfois d'anémie hémolytique aiguë avec ictère et insuffisance rénale.

Dans les *septicémies* à *Bartonella bacilliformis* (fièvre d'Oroya) observées en Amérique du Sud, la bactérie à Gram négatif est identifiée dans l'hémocultures, parfois sur les frottis sanguin.

Hémolyses toxiques

Les *hémolyses toxiques immunologiques*, par divers mécanismes, concernent certains médicaments : α -méthyldopa, cimétidine, céphalosporine, érythromycine, pénicilline, chlorpropamide, méthotrexate, quinine, quinidine, etc.

Les *hémolyses toxiques d'origine oxydative* concernent des médicaments (dapsons, nitrofurantoïne, sulfamide, etc.) ou des toxiques industriels (anilines, chlorates, nitrites, etc.).

Des *mécanismes toxiques plurifactoriels* sont impliqués dans les intoxications par l'anhydride arsénieux, les métaux lourds comme le plomb (saturnisme), le cuivre (intoxication accidentelle ou maladie de Wilson) et les venins (araignées, hyménoptères et serpents).

Hémolyses mécaniques par fragmentation des hématies

La fragmentation des hématies est à l'origine d'une anomalie morphologique caractéristique : le *schizocyte*.

Les *hémolyses mécaniques* s'observent chez les patients porteurs de valvulopathies non opérées, prothèses valvulaires synthétique ou de greffe, de coarctation aortique, ou en cas de fistule artério-veineuse congénitale ou acquise ou de circulation extracorporelle (hémodialyse chronique).

Les *anémies hémolytiques par microangiopathie thrombotiques* liées à la grossesse regroupent le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le HELLP syndrome.

- Les *anémies hémolytiques immunologiques* :
- Les hémolyses d'origine immune relèvent de trois mécanismes : incompatibilité érythrocytaire due aux allo-anticorps, formation d'autoanticorps dans les anémies hémolytiques auto-immunes, développement d'anticorps contre un médicament (voir ci-dessus).
 - Les hémolyses allo-immunes sont la conséquence de l'introduction dans l'organisme d'allo-antigènes érythrocytaires. Elles sont observées essentiellement dans deux circonstances : au décours d'une transfusion sanguine, et lors d'une grossesse compliquée d'une immunisation fœto-maternelle. Ces immunisations peuvent conduire à la maladie hémolytique du nouveau-né.
 - Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) sont induites par la formation d'autoanticorps contre les antigènes érythrocytaires de la membrane du globule rouge. Dans les AHAIs avec autoanticorps chauds, il faut rechercher une étiologie (cancer, lupus, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes, etc.) avant de conclure à une AHAIs idiopathique. L'AHAI avec autoanticorps froids peut être secondaire à une connectivite, une hémopathie maligne, une cirrhose hépatique, un traitement médicamenteux ou une infection aiguë, ou bien isolée dans la maladie des agglutinines froides. Les AHAIs dues à des hémolysines biphasiques s'observent aujourd'hui plus dans les maladies virales (grippe, mononucléose, oreillons, rougeole, etc.) que streptococciques et souvent aucune cause n'est retrouvée.
- Le diagnostic immuno-hématologique et la caractérisation des AHAIs fait appel au test de Coombs direct (test à l'antiglobuline), l'étude de l'autoanticorps fixé à la surface érythrocytaire (élution de l'autoanticorps) et la recherche de l'autoanticorps sérique libre. Seules les immunoglobu-

lines de type IgG traversent la barrière placentaire et peuvent avoir un retentissement fœtal (anémie hémolytique fœtale). Le taux d'anticorps maternel n'est pas corrélé à la sévérité de l'anémie fœtale. Devant la présence d'IgG, une surveillance fœtale est nécessaire (mesure des vitesses cérébrales).

Anémies arégénératives en cours de réparation

Le traitement d'une anémie carentielle ou le traitement d'une anémie mégaloblastique due à déficit vitaminique s'accompagne d'une réponse réticulocytaire trois à cinq jours après le début du traitement. Avant la correction de l'anémie, on observe une hyper-réticulocytose qui n'est pas le témoin d'une hyperhémolyse mais celui de la réponse érythropoïétique médullaire à une thérapeutique adaptée (tableau 11.2).

Tableau 11.2. Signes biologiques des états d'hyperhémolyse.

Hémolyse chronique
Intratisulaire
Anémie normochrome
Réticulocytose augmentée
Bilirubine libre augmentée
Fer sérique augmenté
Lactico-déshydrogénase (LDH) augmentée
Urobilirubinurie
Stercobilinogène fécal augmenté
Intravasculaire
Anémie normochrome
Réticulocytose augmentée
Anomalies morphologiques du globule rouge
Chute de l'haptoglobine
Lactico-déshydrogénase (LDH) augmentée
Hémosidérinurie
Hémolyse aiguë
Intravasculaire
Anémie normochrome
Réticulocytose augmentée
Hémoglobulinémie
Chute de l'haptoglobine
Hémoglobininurie

Diagnostic des anémies normocytaires ou macrocytaires arégénératives (figure 11.3)

Les anémies normocytaires ou macrocytaires arégénératives (avec un taux faible de réticulocytes) résultent d'un défaut de production de l'érythropoïèse médullaire. Certaines situations courantes sont responsables de ce type d'anémies; elles constituent la première étape de la démarche diagnostique à suivre avant de faire une éventuelle étude de la moelle (myélogramme et/ou biopsie médullaire).

Chez la femme enceinte, la première cause de ce type d'anémie correspond à une carence en folates. Pour réduire le risque de malformations fœtales, il est recommandé de supplémenter en acide folique à la dose de 0,4 mg/jour toutes les femmes ayant un désir de grossesse au moins 2 mois avant la conception et ce jusqu'à 16 SA (5 mg/jour en cas d'antécédent).

L'anémie de la cirrhose avec hypertension portale est macrocytaire, modérée, autour de 10 g/dL, et s'accompagne d'une leuconéutropénie et d'une thrombopénie par hypersplénisme. Un *état inflammatoire* évoluant depuis quelques jours est responsable d'une anémie par défaut de production médullaire; lorsque l'état inflammatoire dure plusieurs semaines, il peut conduire à l'anémie microcytaire hyposidérémique envisagée ci-dessus. L'*insuffisance rénale* peut être révélée par une anémie arégénérative isolée. Enfin, les *maladies de la thyroïde* (macrocytose des hypothyroïdies) s'accompagnent parfois d'une anémie, généralement peu marquée.

Lorsque les étiologies ci-dessus sont absentes, il est nécessaire de procéder à une étude de la moelle (myélogramme, biopsie médullaire).

Érythroblastopénies

L'érythroblastopénie est définie par la diminution du nombre des érythroblastes médullaires. L'*érythroblastopénie due au parvovirus B19* dure une semaine. L'infection à parvovirus B19 explique certaines anémies aiguës survenant chez les patients atteints d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises. Chez l'adulte, les érythroblastopénies répondent à des *étiologies diverses* : thymome, origine néoplasique (érythroblastopé-

nie au cours de la leucémie lymphoïde chronique ou de certains lymphomes, etc.); origine virale (érythroblastopénie accompagnant une hépatite virale, une mononucléose infectieuse, etc.); origine toxique (intoxication médicamenteuse par azathioprine, chloramphénicol, Hydantoïnes, isoniazide, thiophénicol, etc.).

Anémies mégaloblastiques

Les anémies macrocytaires associées à une mégaloblastose médullaire sont liées à un trouble du métabolisme de l'acide folique et/ou de la vitamine B12. L'anémie, parfois profonde, est normochrome, macrocytaire et arégénérative. L'anomalie concerne les trois lignées hématopoïétiques, avec en règle générale une leuconéutropénie de même qu'une thrombopénie habituellement modérée. La mégaloblastose est définie par une grande taille des éléments médullaires associée à un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. La *carence en folates* de la grossesse peut s'ajouter à une dénutrition, maladie chronique, gastrectomie ou résection intestinale, maladie cœliaque ou prise de médicaments antifoliques (azathioprine, méthotrexate, etc.). Les *principales causes de carence en vitamine B12* sont le régime végétalien, la maladie de Biermer (défaut de sécrétion du facteur intrinsèque par atrophie gastrique), les gastrectomies totales ou partielles, chirurgie de l'obésité, la maladie de Crohn, les malabsorptions intestinales et l'infection par le bothriocéphale. Le diagnostic de la carence est fait par le dosage des vitamines dans le sérum et dans les globules rouges.

Envahissement médullaire par un processus malin

Les *leucémies aiguës*, les *myélomes* et les atteintes médullaires des *lymphomes* peuvent se compliquer d'anémie arégénérative. Les *métastases osseuses* sont fréquentes au cours de certains cancers (sein, rein, thyroïde).

Syndromes myélodysplasiques

On regroupe sous le terme de myélodysplasie un ensemble hétérogène de désordres hématologiques centraux ayant comme points communs

des anomalies cytologiques précises portant sur les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les principaux syndromes myélodysplasiques regroupent les anémies sidéroblastiques acquises idiopathiques, les anémies réfractaires avec excès de blastes et les anémies réfractaires simples. Ces désordres s'accompagnent parfois d'une anomalie cytogénétique caractéristique : le syndrome 5q-. Le diagnostic est porté par l'étude du sang périphérique, du myélogramme et du caryotype médullaire.

Insuffisances médullaires globales

Le terme d'insuffisance médullaire globale caractérise un défaut de production des globules rouges, des neutrophiles et des plaquettes. Ces différentes lignées sont impliquées à des degrés variables. Le terme d'aplasie médullaire est réservé aux formes graves. Les *principales causes* sont : les radiations ionisantes (radiothérapie, irradiation professionnelle, accident nucléaire, etc.), les *toxiques* (benzène, toluène, insecticides, herbicides, etc.), *desmédicamenteux* (anticancéreux, immuno-

suppresseurs, chloramphénicol, barbituriques, hydantoïnes, sulfamides, etc.), certaines *infections virales* (hépatites, CMV, mononucléose infectieuse, parvovirus B19, rubéole, etc.) ou bactérienne (tuberculose). Le myélogramme et la biopsie médullaire prouvent la raréfaction ou l'absence de moelle hématopoïétique.

Myélofibroses

Les myélofibroses sont dues à une augmentation du collagène médullaire, un composant essentiel du tissu de soutien de la moelle hématopoïétique. La *myélofibrose primitive* ou splénomégalie myéloïde fait partie des syndromes myéloprolifératifs. Il existe par ailleurs des *myélofibroses secondaires ou associées* à une autre pathologie, qu'il s'agisse de maladies malignes (leucémies aiguës, hémopathies myéloïdes ou hémopathies lymphoïdes chroniques, métastases des cancers, etc.) ou non malignes (maladies osseuses du rachitisme, de l'insuffisance rénale ou de l'hyperparathyroïdie, infections chroniques, tuberculose, VIH, intoxications médicamenteuses, etc.).

11.2. Prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur

J.-A. Ribeil, A. Benachi

Points clés

- La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive.
- La drépanocytose homozygote SS est la forme la plus fréquente et la plus sévère des syndromes drépanocytaires majeurs.
- La grossesse est une situation à haut risque chez les femmes drépanocytaires, notamment au cours du 3^e trimestre de gestation, lors de l'accouchement et dans le post-partum.

- La drépanocytose augmente le risque de survenue de complications de la grossesse et réciproquement.
- La morbidité fœtale est augmentée avec un pourcentage de retards de croissance intra-utérins (RCIU) et du taux d'accouchement prématuré plus élevés que dans la population générale.
- Quel que soit le type de drépanocytose, la prise en charge d'une grossesse n'est concevable que coordonnée par un médecin ►

- ▶ référent pour la drépanocytose, dans un centre hospitalier comprenant, une équipe de gynéco-obstétriciens et d'anesthésistes-réanimateurs formés à la pathologie drépanocytaire, une unité de soins continus voire une réanimation adultes et une collaboration avec une équipe de transfusion sanguine.

Contexte - La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive du gène de la β -globine qui a pour conséquence une anémie associée à des complications vaso-occlusives sévères. Dans la drépanocytose, la mutation ponctuelle sur le gène de la β -globine a pour conséquence la synthèse d'une hémoglobine anormale (HbS) qui polymérise dans sa forme désoxygénée, ce qui entraîne une altération de la forme des globules rouges en « faucille ». Les globules rouges drépanocytaires falciformés n'auront plus les propriétés de plasticité et d'élasticité pour traverser la microcirculation ce qui va entraîner une anémie hémolytique et des phénomènes vaso-occlusifs diffus avec des complications aiguës sévères hyperalgiques (crises vaso-occlusives, syndrome thoracique, atteinte neurovasculaire) et chroniques (asplénie fonctionnelle, hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale, ulcère des membres inférieurs, etc.).

La drépanocytose homozygote SS est la forme la plus fréquente et la plus sévère des syndromes drépanocytaires majeurs. Les autres formes de syndrome drépanocytaire majeur sont dues à l'association de la mutation de type S à un autre type de mutation du gène de la globine β (SS, SC, SD, S β -thalassémie, etc.).

Du fait des migrations de population, la drépanocytose, en France, est passée en peu de temps du statut de maladie rare à celui de maladie génétique la plus fréquente avec plus de 15 000 cas estimés, en particulier en Île-de-France, dans la région Alpes-Côte-d'Azur et les DOM-TOM.

La grossesse induit de nombreuses modifications physiologiques qui peuvent interagir défavorablement avec l'HbS et favoriser sa polymérisation et ainsi la falciformation des érythrocytes.

Ainsi, la grossesse est une situation à haut risque chez les femmes drépanocytaires, notamment au cours du 3^e trimestre de gestation, lors de l'accouchement et dans le post-partum.

La drépanocytose augmente le risque de survenue de complications de la grossesse et réciproquement.

La grossesse est associée à une incidence accrue d'épisodes douloureux, y compris chez les patientes qui sont habituellement peu symptomatiques.

Les femmes enceintes drépanocytaires sont fréquemment hospitalisées en période prénatale pour des épisodes douloureux, mais également pour des infections (urinaires en particulier, mais aussi cholecystites), des complications pulmonaires (syndrome thoracique aigu, pneumopathies, embolie pulmonaire), des épisodes thrombo-emboliques, ou une aggravation de l'anémie dont le retentissement peut être à la fois fœtal et maternel [1, 2].

Les femmes enceintes drépanocytaires ont un risque accru de pré-éclampsie et d'hypertension gravidique [1, 2].

La morbidité fœtale est augmentée avec un pourcentage de retards de croissance intra-utérins (RCIU) et du taux d'accouchement prématuré plus élevés que dans la population générale [1, 2].

À ces complications maternelles et fœtales est associée une proportion accrue de césarienne [1, 2].

La mortalité maternelle et périnatale dépendent largement des modalités de la prise en charge et représentent actuellement dans notre expérience respectivement environ 1 % et 2 % [3].

Chez les patientes porteuses d'un autre génotype que SS bien qu'il y ait moins d'événements défavorables observés chez les patientes SC et les S- β^+ thalassémique, le risque de complications vaso-occlusives au cours de la grossesse est augmenté. Il est noté que les complications les plus sévères surviennent parfois chez les patientes initialement les moins symptomatiques et dont le suivi médical est souvent moins régulier voire absent.

La diminution des risques passe par un suivi rapproché, des mesures préventives, et le traitement précoce des complications.

Ainsi quel que soit le type de drépanocytose, la prise en charge d'une grossesse n'est concevable que coordonnée par un médecin référent pour la drépanocytose, dans un centre hospitalier comprenant, une équipe de gynécobstétriciens et d'anesthésistes-réanimateurs formés à la pathologie drépanocytaire, une unité de soins continus voire une réanimation adultes et une collaboration avec une équipe de transfusion sanguine.

Avis préconceptionnel

Les questions concernant la contraception, la conception et la grossesse seront idéalement abordées par le médecin qui suit la patiente pour sa drépanocytose et lors d'une consultation gynécologique dès que celle-ci est en âge de procréer.

La notion de la transmission génétique autosomique récessive et la nécessité du dépistage d'une éventuelle anomalie de l'hémoglobine du futur père (hémogramme, électrophorèse de l'hémoglobine, LDH, bilirubine, haptoglobine, bilan martial) doivent être comprises par la patiente. En cas de détection d'une anomalie, une consultation de conseil génétique en couple est indispensable.

En cas de risque avéré d'avoir un enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur, les modalités de dépistage génétique du fœtus doivent être abordées. La possibilité d'avoir recours à un diagnostic prénatal (DPN) ou au diagnostic pré-implantatoire (DPI) doit être évoquée ainsi que le possible DPI combiné drépanocytose/HLA si un enfant de la fratrie est sévèrement atteint de la drépanocytose.

Les informations sur la grossesse doivent évoquer l'accentuation de la symptomatologie vaso-occlusive, du risque d'anémie et d'infection ainsi que des risques accrus : de morbi-mortalité périnatale, de retard de croissance fœtale, d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie et de césarienne.

Conseil génétique

Faire une étude de l'hémoglobine du conjoint dès que la grossesse est connue (si non fait aupara-

vant). Si un risque de syndrome drépanocytaire majeur de type SS ou Sβ⁰-thal, existe pour l'enfant, il faudra discuter, au cours d'une consultation de conseil génétique, la réalisation d'une biopsie de trophoblaste ou d'une amniocentèse. Les formes SC ou S-β⁺ thalassémique ne relèvent pas, dans la majorité des cas, d'une interruption de grossesse. Dans la mesure du possible, la biopsie de trophoblaste est préférable, car elle permet, si l'enfant est atteint, de réaliser une interruption de grossesse par aspiration qui est associée à un plus faible risque de complications que l'accouchement par voie basse.

Évaluation préconceptionnelle

Clinique

Recueil et analyse des antécédents et des atteintes organiques liés ou non à la drépanocytose : sévérité de la maladie drépanocytaire, historique des crises vaso-occlusives sévères (d'une durée supérieure à 48 heures ou nécessitant une hospitalisation) et syndromes thoraciques ; antécédents infectieux (en particulier pulmonaire et urinaire, risque de paludisme), atteinte cardiaque, rénale et ophtalmologique, complications thrombo-emboliques. Les difficultés transfusionnelles potentielles doivent être recherchées précisément : antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle, notion d'un groupe rare ou d'une allo-immunisation préalable. Les antécédents obstétricaux (fausse couche, pré-éclampsie, retard de croissance, accouchement prématuré, mort fœtale, césarienne) sont également importants à connaître. Une évaluation psycho-sociale est également nécessaire.

L'examen clinique comprendra en particulier la mesure de la tension artérielle, la mesure de la saturation périphérique en oxygène (SpO₂), et la mobilité en rotation externe et interne des hanches.

Biologique

- Groupage sanguin avec phénotype étendu, recherche d'agglutinines irrégulières, actualisation des consignes transfusionnelles et recherche de résultats immuno-hématologiques antérieurs.

- Numération formule sanguine, réticulocytes. Noter le taux d'hémoglobine de base.
- Créatininémie, uricémie, transaminases, GGT, phosphatases alcalines, calcémie, 25 OH vitamine D, ferritinémie, LDH.
- Microalbuminurie ou protéinurie/créatininurie sur échantillon.
- Sérologie VIH, hépatites B et C, rubéole, CMV, toxoplasmose, HTLV I/II, syphilis, Parvovirus (B19).

Résultats récents

Consultation ophtalmologique (recherche de rétinopathie drépanocytaire) et échographie cardiaque (recherche d'hypertension artérielle pulmonaire) réalisées dans l'année ou dès que possible, et épreuves fonctionnelles respiratoires en cas de syndrome thoracique récent ou d'asthme ou de $\text{SpO}_2 < 95\%$.

Traitements et vaccins

L'hydroxyurée a un effet tératogène chez l'animal et les patientes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception et d'arrêter ce traitement idéalement 3 mois avant de planifier une grossesse (en accord avec le médecin spécialiste de la drépanocytose). Il n'y a pas d'indication à interrompre une grossesse débutée sous hydroxyurée mais une surveillance échographique doit être mise en place et il importera de suivre, sur le long terme, les enfants exposés in utero.

Concernant les analgésiques, il faudra rassurer les patientes sur la non toxicité de leurs antalgiques habituels si ce n'est les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne sont pas recommandés et qui devront toujours être pris uniquement après avis médical.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II sont contre-indiqués et doivent être arrêtés chez les patientes ayant un désir de grossesse.

Les chélateurs du fer doivent être arrêtés. En cas d'hémochromatose cardiaque sévère, un traitement par déferroxamine sous-cutanée pourra être institué à partir du 2^e trimestre.

Les vaccins contre le pneumo 23 et l'hépatite B seront à renouveler si nécessaire, avant la grossesse ou à partir du 2^e trimestre. Selon la saison, la vaccination contre la grippe est conseillée quel que soit le terme.

Surveillance de la grossesse

Dès les premières semaines d'aménorrhées la surveillance doit être rapprochée et alternée entre le médecin référent de la drépanocytose et l'obstétricien :

- visites mensuelles jusqu'à 24 semaines ;
- visites bimensuelles jusqu'à 36 semaines ;
- ensuite une surveillance à la maternité au moins hebdomadaire.

La consultation d'anesthésie doit être anticipée vers 25 semaines d'aménorrhée.

Le médecin responsable du site distributeur de produit sanguin doit être prévenu dès que possible. Dans certains cas de groupes rares ou d'allo-immunisation, le phénotypage du père de la grossesse pourra être nécessaire.

- Clinique :
 - survenue de douleurs évoquant une crise vaso-occlusive,
 - stigmates d'hémolyse (ictère conjonctival et urinaire),
 - recherche d'une dyspnée inhabituelle, d'œdème des membres inférieurs ou de signes de thrombose veineuse profonde.
- Biologie :
 - groupage sanguin avec phénotype étendu, recherche d'agglutinines irrégulières,
 - suivi biologique toutes les 3–4 semaines à rapprocher si cela est nécessaire : NFS, réticulocytes ; ionogramme, bilans rénal et hépatique, microalbuminurie ou protéinurie/créatininurie sur échantillon.
- Microbiologique :
 - bilan sérologique initial et à répéter en fonction des résultats,
 - examen cytot bactériologique urinaire mensuel,
 - prélèvement vaginal en fin de grossesse si pas de point d'appel,
 - frottis goutte épaisse en cas de facteur de risque d'infection palustre récente.

Une échographie cardiaque au 3^e trimestre est nécessaire ainsi que des épreuves fonctionnelles respiratoires si l'examen de référence était anormal.

La surveillance fœtale par échographie doit suivre le calendrier habituel mais en raison de l'incidence accrue des retards de croissance fœtale d'apparition tardive, une échographie fœtale doit être effectuée à 28 SA et à 36 SA.

En cas de découverte d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU), la surveillance sera celle classique d'un RCIU d'origine vasculaire.

Prévention des complications

Règles hygiéno-diététiques

Repos, hydratation orale de 2 à 3 litres par jour. Éviter les expositions au froid, à l'hypoxie, à l'alcool et au tabac.

Traitement systématique

- Acide folique : 2 cp/j (10 mg).
- Kinésithérapie respiratoire incitative.
- Consommation d'eau alcaline (Vichy...).
- Supplémentation en vitamine D.
- La supplémentation en fer : uniquement en cas de carence martiale et après confirmation de l'indication par médecin référent de la drépanocytose.
- L'aspirine à faible dose 100 mg/j n'est actuellement pas systématique mais est prescrite en cas de thrombocytemie supérieure à 500 000/mm³ ou de facteurs surajoutés de pré-éclampsie.
- Une thromboprophylaxie anténatale par HBPM sera prescrite selon les recommandations habituelles. En revanche, la prescription d'une contention élastique des membres inférieurs est systématique tout au long de la grossesse et en post-partum.

Transfusion sanguine

Elle représente un élément clé de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires enceintes.

L'indication et les modalités du soutien ou d'échange transfusionnel doivent être posées par un médecin habitué en lien avec le médecin référent pour la drépanocytose et le médecin responsable du site distributeur de produit sanguin, en particulier en cas de difficultés transfusionnelles.

Toute indication de transfusion doit être contrebalancée par le fait que le risque d'allo-immunisation antiérythrocytaire chez les femmes enceintes drépanocytaires après transfusion de produits sanguins compatibilisés est dans notre expérience et dans la littérature d'environ 4 % [4].

Indications transfusionnelles

- Programme transfusionnel prophylactique :
 - poursuite d'un programme transfusionnel débuté avant la grossesse,
 - traitement de fond par hydroxyurée,
 - atteinte organique sévère préexistante,
 - antécédents obstétricaux sévères.
- Transfusion ciblée :
 - anémie sévère avec retentissement clinique materno-fœtal,
 - survenue au cours de la grossesse de CVO sévère ou répétée ou d'un STA.

Pour les patientes ayant un antécédent d'allo-immunisation, un antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle retardée ou un groupe sanguin rare, les indications transfusionnelles devront être posées en concertation entre le médecin référent de la drépanocytose, les obstétriciens, les anesthésistes et les immuno-hématologistes du site de l'Établissement Français du Sang (EFS) et/ou du centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS).

Modalités

Pour les patientes SS ou Sβ⁰-thalassémiques, les échanges transfusionnels prophylactiques sont institués soit d'emblée chez les femmes qui ont un traitement de fond par hydroxyurée pour pallier l'arrêt de ce traitement ou par soutien transfusionnel au long cours avant la grossesse, soit sinon à partir de 22–26 SA.

Pour les patientes SC ou Sβ⁺-thalassémiques les échanges transfusionnels sont débutés vers 30 SA. L'Hb post-transfusionnelle ne doit jamais dépasser 12 g/dL pour éviter le risque d'aggravation clinique par élévation de la viscosité.

L'appréciation de l'efficacité se fait sur la clinique, les taux d'Hb A et S sont à déterminer avant et après chaque transfusion.

L'objectif lors de la mise en place d'un programme prophylactique est d'obtenir à l'accouchement :

- une hémoglobine entre 8,5 et 11 g/dL (ou proche de l'état basal pour les patientes qui sont habituellement en dessous de ces chiffres),
- pour les patientes drépanocytaires homozygotes SS ou Sβ⁰thal, une Hb S inférieure à 40 % (valeur à diminuer éventuellement en fonction des complications),

- pour les patientes doubles hétérozygotes SC, une HbA à 30 % (valeur à augmenter en fonctions des complications).

Afin d'obtenir ces objectifs, il faudra un rythme transfusionnel de 2 culots globulaires (CG) toutes les 3 à 4 semaines en cas d'échange manuel et de 5 à 6 semaines en cas d'érythrophérèse.

Les culots globulaires prescrits seront déleucocytés, compatibles et si possible CMV négatif, si la patiente est séronégative.

Médicaments à éviter lors de la grossesse

Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précaution car peuvent déclencher des crises vaso-occlusives sévères. S'il y a une indication formelle aux corticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré avant 34 SA, il faudra prévoir au préalable un échange transfusionnel ou en cas de difficulté transfusionnelle majeure, un traitement symptomatique des crises vaso-occlusives sous surveillance médicale rapprochée. La balance bénéfice/risque devra toujours être en faveur de la mère, l'enfant pouvant recevoir du surfactant en post-partum si besoin.

Traitement des complications

Au cours de la grossesse, les patientes seront hospitalisées en cas de crise vaso-occlusive ne cédant pas après une prise d'antalgiques de palier II maximum, de douleur thoracique ou de syndrome fébrile. Les complications de la drépanocytose seront traitées selon les modalités classiques [3] en évaluant la nécessité de réalisation d'un échange transfusionnel dès que possible. Les patientes seront hospitalisées préférentiellement en médecine jusqu'à 24 SA, puis en maternité à partir du seuil de viabilité fœtale.

Le syndrome hyperalgique devra être traité de façon efficace et rapide selon des protocoles mis en place dès l'accueil aux urgences.

L'hydratation (60 mL/kg/j) devra s'accompagner de la réalisation d'un bilan « entrée-sortie » en particulier en cas de pré-éclampsie où il existe un risque de surcharge volémique.

Une oxygénothérapie à faible débit (2–3 L/min) est instituée durant toute la durée de l'hospitalisation même si la SpO₂ est normale.

Des mesures de réchauffement doivent être prises (couverture chauffante, environnement) et l'utilisation de la spirométrie incitative doit être large.

Un traitement prophylactique pour prévenir la survenue de complications thrombo-emboliques par HBPM devra être mis en place dès l'entrée en hospitalisation sauf en cas de risque d'accouchement imminent. Le port de bas de contention est systématique.

Des traitements adjuvants antiémétiques, laxatifs, anxiolytiques ou antihistaminiques pourront être associés pour traiter les effets secondaires des traitements antalgiques opiacés.

La surveillance devra être très rigoureuse surtout en fin de grossesse en surveillant la survenue d'hypertension artérielle, d'œdèmes des membres inférieurs, d'accentuation de l'ictère conjonctival et urinaire, de protéinurie ou d'élévation des LDH.

Le transfert dans un service de réanimation ou de soins continus doit être envisagé dès l'apparition de signes de gravité, notamment en cas de suspicion de syndrome thoracique aigu, sepsis ou pré-éclampsie sévère.

Le diagnostic différentiel du syndrome thoracique est l'embolie pulmonaire, qui est potentiellement plus fréquente chez les femmes enceintes drépanocytaires et qui devra être envisagé chez les femmes présentant une douleur thoracique et/ou une hypoxie. Si une embolie pulmonaire est suspectée, un traitement par HBPM à dose efficace doit être débuté jusqu'à la réalisation d'un angio-scanner ou d'une scintigraphie pulmonaire. Les D-dimères ne sont informatifs que s'ils sont négatifs car ils sont le plus souvent positifs de façon indépendante lors des grossesses et chez les patients drépanocytaires même en dehors de tout phénomène thrombo-embolique.

Parmi les autres complications à noter, l'anémie arégénérative secondaire à une érythroblastopénie à Parvovirus B19 sera traitée par un soutien transfusionnel; mais du fait d'une possible transmission, le fœtus devra être surveillé.

Terme de l'accouchement

Du fait de l'augmentation de la morbi-mortalité périnatale et particulièrement à un stade avancé de grossesse, un accouchement avant 39 SA est recommandé.

À partir de 36 SA, voire avant si besoin, les patientes doivent être suivies à la maternité de façon hebdomadaire pour un monitoring materno-fœtal et, en cas de signe de complication maternelle ou fœtale (hypertension, protéinurie, retard de croissance fœtale), il faut envisager l'accouchement. Il convient d'être extrêmement attentif lors de cette période car la situation peut se compliquer brutalement du fait de la faible réserve du placenta.

Une mise en travail spontané et un accouchement par voie basse sont possibles mais le taux de césarienne reste important [1, 2]. Les indications de césariennes doivent reposer sur les indications obstétricales usuelles. Les situations plus particulièrement discutées du fait de la drépanocytose seront les risques hémorragiques cérébraux (anévrisme ou Moya Moya), ou de décollement de rétine contre-indiquant les efforts expulsifs. Les patientes présentant des ostéonécroses de hanche sévères avec une limitation des amplitudes articulaires ne pourront pas être installées en abduction au moment de l'accouchement.

De plus, chez les patientes symptomatiques depuis l'enfance, les anomalies de forme et de taille du bassin sont fréquentes et l'accord voie basse ne sera donné qu'après la réalisation et l'interprétation d'une radiopelvimétrie.

Certaines mesures sont très importantes : assurer un réchauffement de la patiente, oxygénation par au moins 2 litres/min, une bonne hydratation intraveineuse lors de la mise à jeun.

La prise en charge analgésique au cours de l'accouchement doit être précoce, efficace et monitorée. Elle repose idéalement sur la mise en place d'une analgésie péridurale « optimisée » (niveau sensitif, échelle visuelle analogique ou EVA, bloc moteur) et dont la gestion doit comporter le contrôle strict de la pression artérielle, de la SpO_2 et de la température, le maintien des apports hydriques et des mesures de réchauffement cutané.

La péridurale peut être contre-indiquée chez ces patientes, notamment en raison d'une thrombopénie sévère (hypersplénisme), d'un traitement anticoagulant, ou au décours immédiat d'une érythrophérèse (anticoagulation par citrate).

En cas d'impossibilité de mettre en place une péridurale, une alternative devra être proposée (*patient control analgesia* ou PCA intraveineuse de sufentanil par exemple). L'utilisation

du protoxyde d'azote est également possible, sous contrôle de la saturation en oxygène.

En cas de travail prolongé, les patientes ont tendance à se déshydrater avec un risque de crise vaso-occlusive, ce qui nécessite une surveillance attentive de l'hydratation et d'envisager si nécessaire la réalisation d'une césarienne.

Il n'y a pas lieu de mettre en place une antibiothérapie prophylactique pendant le travail, mais un traitement antibiotique sera prescrit en cas de suspicion d'infection.

Un traitement prophylactique des thromboses veineuses par utilisation de bas de contention et HBPM à dose prophylactique en post-partum sera institué chez les femmes n'ayant pas de facteurs de risque de thrombose supplémentaire.

En cas de césarienne, une anesthésie locorégionale (rachianesthésie, péridurale ou rachipéridurale combinée) est préférable du fait du risque de complications potentielles lors de l'anesthésie générale chez ces patientes.

Il n'a pas été décrit d'augmentation du risque d'hémorragie du post-partum chez les patientes drepanocytaires, cependant l'anémie préalable, les difficultés transfusionnelles ainsi que les problèmes d'abord veineux plus fréquents impliquent une prise en charge anticipée et si possible programmée de cette complication.

Post-partum

Le post-partum immédiat représente une période à très haut risque. Le suivi doit donc être strict, notamment dans les 48 premières heures, éventuellement dans un service de réanimation ou de soins continus.

Pour éviter la survenue de crises vaso-occlusives du post-partum, il convient de continuer l'hydratation et l'oxygénation jusqu'à la sortie de la maternité. Le traitement de la douleur (épisiotomie, allaitement) comprend, comme lors de la période prénatale du paracétamol, des opiacés faibles ou des opiacés plus forts si nécessaire. L'analgésie par voie péridurale peut dans certains cas être poursuivie en post-partum (*patient controlled epidural analgesia* ou PCEA) si la surveillance peut en être assurée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés lors de la période du post-partum.

La prescription d'acide folique à 5 mg/j doit être poursuivie en post-partum et l'apport de fer doit être discuté en cas de carence martiale (*à moduler si patiente SC ou S β + maintenue en carence martiale pour éviter hyperviscosité*).

Les complications infectieuses doivent être « pistées » attentivement et traitées précocement (abcès de paroi, endométrite, infections urinaires).

La mobilisation précoce est encouragée mais le traitement thrombo-prophylactique par HBPM est poursuivi toute la durée de l'hospitalisation, et pendant 7 jours après un accouchement par voie basse et pendant 6 semaines après une césarienne.

Sous réserve d'une hydratation suffisante de 3 litres par jour dont 1 litre d'eau de Vichy et après s'être assuré que la sérologie HTLV I/II est négative (mode de transmission principale par l'allaitement), l'allaitement est possible pour les patientes drépanocytaires.

La durée d'allaitement devrait être adaptée au traitement de la mère :

- l'hydroxyurée est excrétée dans le lait maternel, et les patientes ne peuvent donc reprendre ce traitement qu'après le sevrage;
- les opiacés sont aussi excrétés dans le lait maternel et en cas de traitement antalgique de ce type les patientes doivent utiliser un tire-lait et jeter leur lait.

Contraception

La patiente doit sortir avec des conseils pour sa contraception et, de façon optimale, avoir une consultation de suivi par la maternité dans les 15 jours qui suivent la grossesse.

Les œstroprogestatifs ne sont pas contre-indiqués mais en période du post-partum les microprogestatifs sont recommandés surtout si la patiente allaite.

À 3 mois du post-partum ou en fin d'allaitement, la patiente peut reprendre sa contraception habituelle par progestatif ou œstroprogestatifs en fonction de ces antécédents thrombo-emboliques.

Le stérilet n'est pas formellement contre-indiqué mais le risque infectieux existe. En cas de complications maternelles pendant la grossesse, la mise en place d'un implant progestatif (durée de 3 ans) peut être proposée et placée dès les suites de couche. Dans certains cas, si une prochaine grossesse est contre-indiquée, une ligature de trompe 3 mois après l'accouchement par la technique ESSURE (ligature par la mise en place d'implants dans les trompes par voie hystéroscopique) doit être proposée.

Interruption de grossesse

En cas d'IVG ou en cas d'IMG (interruption médicale de grossesse), les mesures de précaution à prendre sont les mêmes qu'à l'accouchement.

Le type d'interruption et l'éventualité d'un échange transfusionnel doivent être discutés au cas par cas avec le médecin référent pour ladrépanocytose. Une surveillance durant 24 à 48 heures après le geste doit pouvoir être proposée, en fonction du terme, et de la gravité de la maladie.

Un échange transfusionnel est indiqué en cas d'interruption thérapeutique de grossesse au 2^e trimestre ou en fonction des antécédents de la patiente.

Références

- [1] Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK : results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102 : 947-51.
- [2] Naik Rakhi P, Lanzkron S. Baby on board : what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012 : 208-14.
- [3] Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K. Guidelines for management of adult sickle cell disease. Rev Méd Interne 2009; 30 (Suppl 3) : S162, 23.
- [4] Ngô C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galactéros F, et al. Pregnancy in Sickle Cell Disease : Maternal and Fetal Outcomes in a Population Receiving Prophylactic Partial Exchange Transfusions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 152 : 138-42.

11.3. Thalassémies et grossesse

A. Habibi, F. Galacteros, A. Benachi

Points clés

- Les hémoglobinopathies sont très fréquentes dans le monde.
- Toutes les patientes doivent être suivies pendant la grossesse par une équipe pluridisciplinaire comprenant un hématologue spécialiste des thalassémies et un obstétricien.
- Les symptômes cliniques concernent essentiellement les cas de déficit de trois gènes α (hémoglobinose H) ou les cas de bêthalthalassémie intermédiaires ou majeures. Les symptômes sont en rapport avec le manque de production d'hémoglobine provoquant une anémie qui sera plus ou moins profonde en fonction de la mutation.

Les hémoglobinopathies sont très fréquentes dans le monde et leur nombre augmente régulièrement avec la diminution de la mortalité pédiatrique. La prévalence de la bêthalthalassémie n'est pas connue, sa fréquence est très variable selon les régions; 100 000 enfants naissent avec une forme grave de bêthalthalassémie par an dans le monde. On estime à 10 000 le nombre de malades vivant en Europe et en Amérique du Nord [1].

Les bêthalthalassémies touchent plus particulièrement le pourtour méditerranéen, Grèce, Italie, Turquie, Sicile, Sardaigne, Corse, les pays nord-africains et le Moyen-Orient. Elles peuvent être également présentes en Afrique noire et en Asie.

Les alphathalassémies sont très fréquentes dans le monde, elles affectent surtout les populations originaires d'Asie pour les formes graves mais sont très répandues en Afrique et le bassin méditerranéen dans les formes modérées et mineures. Ces pathologies touchent aussi bien les femmes que les hommes, leur transmission est autosomique récessive [1, 2].

Les thalassémies sont un ensemble d'anomalies génétiques ayant comme conséquence un déficit de production de l'hémoglobine (Hb). L'Hb est constituée de deux chaînes α et deux chaînes β . Les gènes impliqués dans la synthèse de l'Hb sont

situés sur des chromosomes 16 et les chromosomes 11.

Un nombre important de mutations peut survenir entraînant la disparition totale ou partielle d'un ou plusieurs gènes ou de leurs promoteurs et affecte la production des chaînes protéiques α ou β . Lorsque ce déficit de production concerne les chaînes α , on parle d'alphathalassémies et lors que la synthèse des chaînes β est affectée, on parle de bêthalthalassémies [1, 2] (figure 11.4).

Il existe un équilibre entre la synthèse des chaînes α et les autres chaînes β et γ produites. En cas de déficit de production de ces chaînes, ce déséquilibre engendre des perturbations. Le défaut de synthèse de la chaîne prédominante selon le stade de développement retentit sur cet équilibre α / non α et peut conduire, par exemple en cas de déficit de synthèse d'hémoglobine fœtale durant la grossesse, à une anémie profonde ou une anasarque fœtale (figure 11.5) [3].

Les problèmes posés par les thalassémies en gynéco-obstétrique sont de plusieurs ordres. Les patientes porteuses d'une thalassémie majeure ou intermédiaire sont déjà diagnostiquées avant la grossesse et prises en charge par des structures hospitalières. Lors de la grossesse, le problème n'est pas au diagnostic mais à la gestion de la grossesse elle-même et de ses complications. En revanche, pour les formes mineures, la difficulté est de détecter les anomalies chez la patiente et/ou son conjoint le plus tôt possible et de les diriger vers une consultation de conseil génétique.

Alphathalassémies

Chaque individu possède quatre gènes α ; un gène $\alpha 1$, et un $\alpha 2$ en tandem sur chaque chromosome 16. Les manifestations de la maladie dépendent du nombre de gènes absents. Ainsi, un gène manquant ne provoque aucune manifestation à part une tendance microcytaire, l'absence de deux gènes ne provoque pas de symptôme mais peut s'accompagner d'une légère anémie sans vraie conséquence.

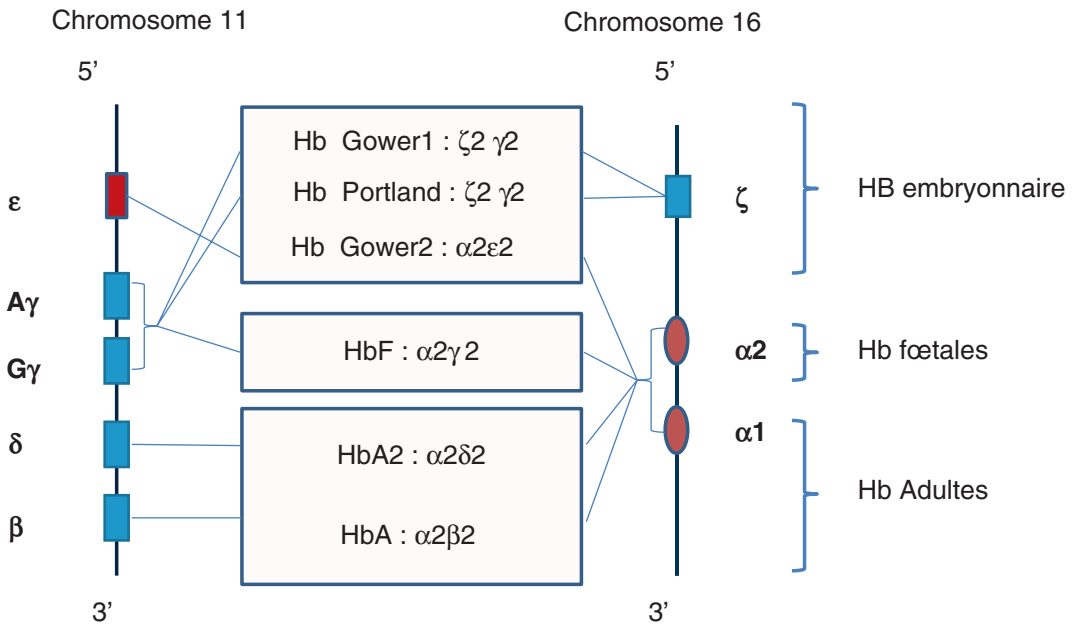


Figure 11.4. Synthèse des hémoglobines au cours du développement.

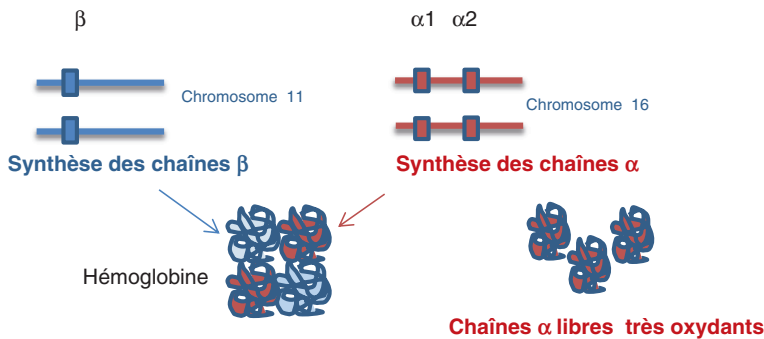


Figure 11.5. Synthèse d'hémoglobine A.

L'absence de trois gènes α entraîne la formation de tétramères formés de quatre chaînes γ (chez le fœtus et le nouveau-né, γ_4 = hémoglobine Bart's) et de 4 chaînes β (β_4 = hémoglobine H). Après le 3^e mois de vie, on parle d'hémoglobinoïde H. L'anémie hémolytique très hypochrome est de sévérité variable et dans la plupart des cas ne requiert pas de programme transfusionnel. Une splénomégalie est fréquente. L'absence totale ou quasi-totale des quatre gènes α est responsable d'une anasarque fœtale qui aboutit à un décès in utero en fin de grossesse (figure 11.6).

Bêta-thalassémies

Il existe plus de 400 mutations à l'origine des bêta-thalassémies. En fonction des possibilités de fabrication des chaînes protéiques, les manifestations de la maladie seront plus ou moins prononcées. Une grande partie des manifestations sont dues aux chaînes α en excès à l'origine de la dysérythropoïèse [2].

La notion de bêta-thalassémies mineures, intermédiaires ou majeures, est une classification clinique. L'appellation majeure est

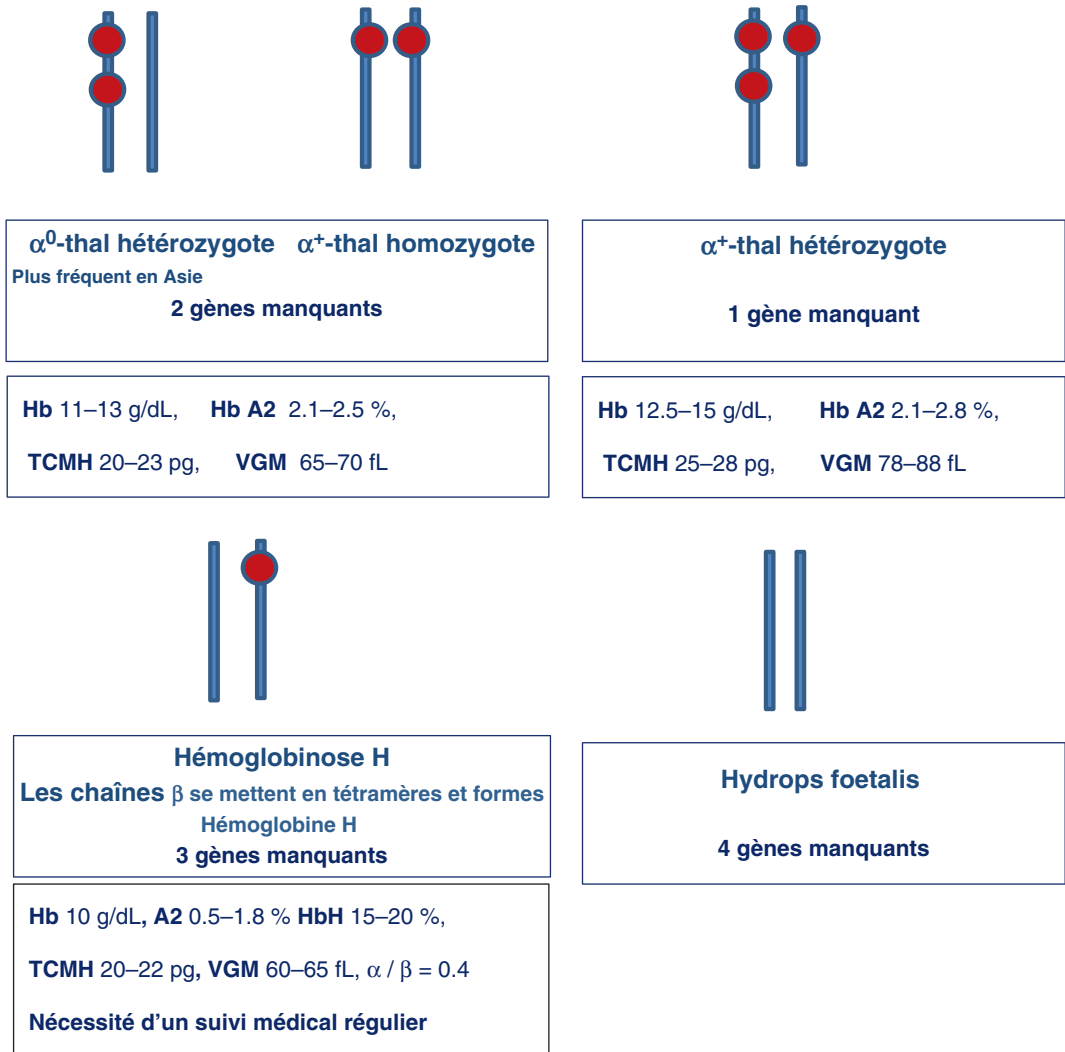


Figure 11.6. Alphathalassémies.

utilisée lorsqu'un programme transfusionnel est nécessaire dès la petite enfance, les patients thalassémiques intermédiaires ont une anémie microcytaire chronique et ne nécessitent pas de programme d'échange transfusionnel au long cours; en revanche, lors des affections intercurrentes, si l'anémie se majore une transfusion peut être nécessaire. Les thalassémiques mineures ont une anémie très légère associée à une microcytose et ne nécessitent pas de suivi particulier [2].

Diagnostic

Quels sont les examens de première intention à demander ?

- Une numération formule sanguine avec réticulocytose : une microcytose, sans carence martiale fait évoquer une thalassémie.
- Une étude de l'hémoglobine du couple qui comprend la caractérisation d'une hémoglobine anormale et le dosage des Hb A2 et F.

- Un dosage de la ferritine sérique : la carence en fer pouvant interférer avec les deux analyses précédentes.

Interprétation des résultats

Les valeurs normales de l'Hb A2 sont entre 2,1 à 3,2 %, les valeurs pathologiques entre 3,5 et 8 %. Dans les cas de delta-bêthalthalassémie la valeur d'Hb A2 est dans les normes avec une augmentation de Hb F entre 3 à 15 %. Le phénotype ne permet pas de distinguer une delta-bêthalthalassémie d'une bêthalthalassémie ou d'une persistance de l'Hb F (dans les delta-thalassémies l'Hb A2 est diminué alors que à l'inverse dans la bêthalthalassémie elle est augmentée cette association peut nous conduire en erreur). D'autre part, des authentiques bêthalthalassémies peuvent avoir des VGM ou des taux d'Hb A2 normales. L'Hb F augmentée suggère une bêthalthalassémie mais ne constitue en aucun cas un critère diagnostique. Étant donné la gravité des enjeux, si l'étude de l'hémoglobine n'a pas été effectuée selon les recommandations de la SFBC (Société Française de la Biologie Clinique), il faut imposer un nouveau prélèvement et associer une étude de l'Hb selon les méthodes de références et un prélèvement pour l'étude en biologie moléculaire [4].

Les facteurs d'interférence diagnostique (carence en fer, folates, vitamine B12, dysthyroïdie, infection virale chronique grave et leurs traitements, chimiothérapie, transfusion sanguine récente) affectent la production d'Hb A2 et Hb F. Ainsi, la carence en fer peut diminuer l'Hb A2 et rendre difficile le diagnostic d'une bêthalthalassémie, alors que la carence en folates et une hyperthyroïdie augmenteront l'Hb A2. Ces examens doivent être faits à distance d'une transfusion.

Pour les alphathalassémies, il n'existe aucun critère électrophorétique positif d'alphathalassémie hétérozygote de type α^0 ou α^+ . Le tableau associe une polyglobulie avec microcytose, Hb A2 normale, un bilan martial normal, une Hb F normale ou variable et un contexte ethnique en faveur. Cependant, dans trois circonstances, on peut affirmer ce diagnostic [4] :

- présence d'un trait βS , βC ou βE avec diminution de l'hémoglobine anormale synthétisée :
 - l'Hb anormale Hb S ou Hb C < 37 %,
 - l'Hb E < 28 %,

- la détection d'un variant α de l'Hb ou un trait d'Hb Constant Spring;
- la présence d'Hb Barts (plus de 10 %) chez le nourrisson de moins de 2 mois et la présence d'Hb H.

Quel patient adresser en consultation spécialisée de conseil génétique ?

- Présence d'une hémoglobine anormale.
- Hb A2 élevée (suspicion de bêthalthalassémie).
- Microcytose franche sans carence en fer, chez des patients ayant un pourcentage d'Hb A2 normal (suspicion d'alphathalassémie).
- Hb F élevée (> 3 %).

Il est important de souligner qu'il s'agit d'une consultation pour évaluer les risques et les confirmer, évaluer le degré d'information du couple et leur demande. Une très grande attention doit être portée à la qualité de l'information proposée, à la réalité de l'assimilation des explications par le couple. Il est indispensable de permettre le libre énoncé d'un refus ou un désir de recours à une interruption médicale de grossesse.

L'étude génétique en biologie moléculaire peut aider dans l'interprétation des résultats en cas de bêthalthalassémie et permet de définir la gravité d'une mutation donnée afin de recourir éventuellement au diagnostic prénatal (DPN). Elle est indispensable lorsqu'il est décidé de réaliser un DPN ou un diagnostic pré-implantatoire, le laboratoire de diagnostic prénatal ayant besoin des ADN parentaux pour rendre un résultat foetal. Il est nécessaire d'avoir un prélèvement sanguin pour l'analyse en biologie moléculaire des deux parents.

Les couples issus des pays à risque devraient bénéficier d'un dépistage systématique afin de recourir s'ils le souhaitent à un diagnostic prénatal. Le diagnostic devrait être fait rapidement en début de grossesse (si non fait auparavant) pour permettre le diagnostic par biopsie de trophoblaste.

Plusieurs publications rapportent la possibilité technique de réaliser un diagnostic génétique non invasif de certaines thalassémies. Pour l'instant ces techniques relèvent de la recherche [5, 6].

Hémoglobinopathies d'intérêt obstétrical

Voir encadré 11.1.

Complications cliniques

Les symptômes cliniques concernent essentiellement les cas de déficit de trois gènes α (hémoglobinoase H) ou les cas de bêta-thalassémie intermédiaires ou majeures. Les symptômes sont en rapport avec le manque de production d'hémoglobine provoquant une anémie qui sera plus ou moins profonde en fonction de la mutation. La complication majeure des thalassémies de ce type est l'hémochromatose [7, 8].

Les manifestations cliniques de la bêta-thalassémie sont variables en fonction de l'anomalie génétique. Les patientes porteuses de thalassémies présentent plusieurs types de complications [2, 8, 9, 10, 11]. La morbidité associée à cette pathologie est liée essentiellement à l'hématopoïèse extramédullaire qui peut entraîner des déformations du squelette et une splénomégalie. Une surcharge en fer est également fréquente liée à une augmentation de l'absorption intestinale du fer et aux transfusions. Elle peut être responsable de pathologies endocriniennes et d'une stérilité ainsi que d'une insuffisance cardiaque.

- *Les lithiases biliaires pigmentaires* en rapport direct avec l'hémolyse chronique, habituellement elles sont recherchées systématiquement et une cholécystectomie à froid peut être proposée.
- *La splénomégalie* est fréquente. En cas d'augmentation de volume importante ou majoration des besoins transfusionnels l'indication d'une splénectomie peut être posée. Dans ce cas, les risques infectieux sont plus importants et les patientes doivent être vaccinées contre les germes encapsulés selon les recommandations. Les risques thrombotiques augmentent après la splénectomie et nécessitent une anticoagulation préventive prolongée et des antiagrégants en cas de thrombocytose.
- En raison d'une érythropoïèse très active, ces patients peuvent présenter *des masses d'érythropoïèse extramédullaire* paravertébrales ou une augmentation de volume osseux facial, du crâne ou du bassin. Ces masses peuvent augmenter de volume et provoquer des compressions médullaires en fonction de leur emplacement.
- *La surcharge en fer*. La complication majeure des thalassémies de ce type est l'hémochromatose. Ses conséquences sont multiples d'abord hépatique puis associées aux atteintes endocriniennes (hypothyroïdie, diabète) et gonadiques ou de l'axe hypophysaire avec des aménorrhées primaire ou secondaire. La fertilité peut être compromise dans ces situations. Cependant, les patientes en fonction de leurs types d'atteintes peuvent bénéficier d'une assistance à la procréation. L'hémochromatose majeure est à l'origine d'atteinte cardiaque, elle peut être évaluée par l'IRM cardiaque et hépatique.

ENCADRÉ 11.1.

Phénotype pouvant relever d'un diagnostic prénatal

Il existe un gradient de sévérité des formes cliniques d'hémoglobinopathies.

1. Formes pouvant aboutir à une anasarque fœtale à partir du 2^e trimestre de la grossesse en raison d'insuffisance de production des chaînes nécessaires au développement

- ▶ Homozygotie α^0 -thalassémie (pas de chaîne α).
- ▶ Hétérozygotie composites α^0/α^+ sévère thalassémie (pas assez de chaîne α).
- ▶ Doubles hétérozygoties $\alpha\gamma\beta$ /triplication du gène α globine (la triplification des chaînes α aggrave l'anémie et d'autre part défaut de synthèse des chaînes $\gamma\delta$).
- ▶ Homozygotie $\gamma\delta\beta$ thalassémie défaut de synthèse des chaînes $\gamma\delta$).
- ▶ Gammathalassémie ou Hb F très instables (défaut de synthèse des chaînes γ ou dans le cas de Hb F très instable dans la vie fœtale, cette Hb ne sera pas fonctionnelle).

2. Formes graves d'expression post-natales

- ▶ β -thalassémie homozygote (éventuelle discussion de phénotype prévisible après caractérisation moléculaire des gènes α et β globines et du cas index éventuel).
- ▶ Hémoglobinoase H transfuso-dépendant rare.
- ▶ α^0/α constant Spring.

- Les *risques thrombogènes* ont été également décrits surtout après la splénectomie et en cas de thrombocytose, notamment des thromboses pulmonaires.
- Ostéopénie et ostéoporose sont très fréquentes.
- *Retard de croissance et pubertaire* dans les formes anémiques.
- Les *cardiomyopathies* peuvent être en rapport avec la surcharge en fer, mais certains patients peuvent développer des HTAP en cas de splénectomie, ou en cas de thrombose pulmonaire.
- En cas de survenue d'événements intercurrents, infection, grossesse, maladies inflammatoires, l'anémie pourrait être aggravée.

Traitement et prise en charge

[12, 13, 14, 15]

Les transfusions sanguines peuvent être nécessaires durant la grossesse chez des patients ayant des formes intermédiaires cependant des alternatives par l'usage d'érythropoïétine peuvent être envisagées.

Les patientes doivent être connues à l'EFS avec un phénotype érythrocytaire étendu et devraient être transfusées avec des culots érythrocytaires phénotypés en Rh et Kell et tenir compte des anticorps connus de la patiente. Des accidents hémolytiques en rapport avec des allo-immunisations peuvent survenir à distance d'une transfusion. Les patientes thalassémiques transfuso-dépendantes ont des traitements chélateurs de fer qui sont contre-indiqués en cas de grossesse [7].

Une supplémentation en folates est nécessaire.

La greffe de moelle est le seul traitement curatif pour le moment. Les patientes sont souvent greffées dans l'enfance et il faudra réévaluer la fertilité de ces patientes à l'âge adulte. Une préservation de la fertilité peut être proposée avant la greffe [2].

L'hydroxyurée est prescrit chez certaines patientes bêta-thalassémiques souvent en association avec l'érythropoïétine, pour améliorer l'anémie, diminuer le volume des masses d'érythropoïèse extramédullaire et enfin de diminuer la thrombocytose, ce traitement est également à éviter durant la grossesse.

Grossesse et thalassémie

Comme pour la drépanocytose, la grossesse aggrave les thalassémies et les thalassémies aggravent la grossesse. Cependant, les risques encourus par les femmes enceintes ne seront pas les mêmes pour les patientes atteintes d'un syndrome bêta-thalassémique mineur et celles porteuses d'un syndrome intermédiaire ou majeur ou d'une hémoglobinoïde H. La diminution ou l'absence de synthèse du gène de la β -globine est responsable d'une érythropoïèse inefficace et une anémie plus ou moins importante secondaire à la diminution de la production et à l'hémolyse chronique [16].

Les progrès réalisés dans la prise en charge des patientes porteuses d'hémoglobinopathies sévères leur permettent aujourd'hui d'envisager une grossesse [8]. Cependant, la littérature sur bêta-thalassémie et grossesse est pauvre car la plupart des patientes atteintes vivent dans les pays en voie de développement et parce que la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope, lié à la surcharge en fer, peut atteindre 60 % des patientes porteuses d'une forme sévère. Ces patientes justifient parfois d'une assistance médicale à la procréation [16].

Une consultation préconceptionnelle est indispensable afin de discuter des risques pour la patiente et pour le fœtus, qui dépendent de la situation clinique. Les risques pour le fœtus sont essentiellement le risque de transmission en fonction du statut du père et les risques de prématurité. La prématurité est le plus souvent induite par les complications maternelles. Les patientes doivent être prévenues que RCIU et prématurité sont retrouvés dans 20 à 30 % des cas. Doit être également abordée la toxicité potentielle de certains médicaments comme l'Hydrea® ou certains immunosuppresseurs ou chélateurs du fer.

Une patiente transfusée régulièrement avant la grossesse bénéficiera d'un programme transfusionnel pendant la grossesse; en revanche, il n'y a pas de politique de transfusion systématique mis en place comme il est pratiqué dans certains cas de drépanocytose. Les patientes ne présentent pas de crises vaso-occlusive comme dans la drépanocytose. En cas de bêta-thalassémie majeure, un seuil d'hémoglobine préconceptionnelle $>9-10$ g/dL est le plus souvent maintenu pendant la grossesse [17]. En cas de bêta-thalassémie modérée,

les pratiques transfusionnelles sont variables allant d'une transfusion systématique en cas d'Hb < 10 g/dL à la réalisation d'une transfusion seulement en cas d'anémie sévère ou de RCIU. Il n'existe pas d'étude portant sur les patientes porteuses d'une bêta-thalassémie intermédiaire évaluant le devenir obstétrical en fonction du taux d'hémoglobine [16]. Dans l'étude de Nassar et al., 60 à 80 % des patientes ont nécessité une transfusion dont 30 % n'étaient pas transfusées avant la grossesse [18]. Le risque d'allo-immunisation est élevé, allant de 5–30 % en fonction des séries et des pays dans lesquels les études ont été réalisées.

Les risques pendant la grossesse sont ceux des complications décrites ci-dessus, cholécystite, thrombose, splénomégalie, etc. Chez les patientes présentant une surcharge en fer, les anomalies cardiaques comprenant les arythmies sont une des principales causes de morbidité et mortalité pré- et post-partum [16]. Chez les patientes mal suivies, une attention particulière sera portée à la recherche de surcharge cardiaque en fer avec une échographie cardiaque dès le 1^{er} trimestre avec évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Dans la série du registre anglais du Thalassemia Clinical Research Network (TCRN), sur 129 grossesses chez 72 patientes, plus de 70 % des grossesses ont permis la naissance d'un enfant vivant dont 88 % à terme. 78 % des grossesses sont survenus spontanément et 59,3 % des patientes bénéficiaient d'un programme de transfusion préconceptionnelle mais seules 38,9 % utilisaient un chélateur du fer. Cependant, les données du registre, qui comprend toutes les patientes porteuses d'une thalassémie en âge de procréer, montrent que seules 27,3 % d'entre elles sont enceintes. Ce chiffre est supérieur à celui du dernier rapport qui date de 2004 [8].

Dans une série italienne [17] de 58 patientes porteuses d'une bêta-thalassémie majeure, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel était retrouvée chez 15 % des patientes, mais ce chiffre est proche de la prévalence de ces pathologies dans la population générale et dépend du type de tests utilisés pour le diagnostic. Une recherche de diabète gestationnel doit être faite dès le 1^{er} trimestre. L'aggravation de l'anémie est responsable d'une intensification des transfusions et des complications de celle-ci et un RCIU et un accouchement prématuré seraient retrouvés dans

40 % des cas. Il est à noter que le recours à l'AMP étant fréquent, la fréquence des grossesses gémellaires dans certaines séries est augmentée [16].

Dans les cas de bêta-thalassémie intermédiaire, une des complications les plus fréquentes est la thrombose (7,2 % de 83 grossesses [18]). Ce risque est augmenté en cas de splénectomie. Certains recommandent l'utilisation d'aspirine en pré-partum et d'HBPM en post-natal [17].

Le taux de césarienne rapporté dans les séries de grossesses chez les patientes bêta-thalassémiques sévères approche les 80 %. Ceci s'explique par la sévérité de la pathologie et la morbidité associée mais également par une petite stature plus fréquente chez ces patientes souvent transfusées depuis l'enfance et qui présentent des troubles endocriniens et des anomalies osseuses [2, 9, 10]. Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement sauf si un traitement médical doit être repris rapidement après la grossesse comme par exemple un chélateur du fer. Dans ce cas, la décision sera prise au cas par cas en sachant que les doses de chélateurs excrétés dans le lait sont faibles [16].

Toutes les patientes doivent être suivies pendant la grossesse par une équipe pluridisciplinaire comprenant un hématologue spécialiste des thalassémies et un obstétricien.

Références

- [1] Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Avril 2010.
- [2] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1135–46.
- [3] Higgs DR, Thein SL, Woods WG. The molecular pathology of the thalassaemias. In : Weatherall DJ, Clegg B, editors. *The thalassaemia syndromes*. 4th ed. Oxford, England : Blackwell Science; 2001. p. 133–91.
- [4] Galacteros F. Hémoglobinoopathies-In "Pathologies Maternelles et Grossesse" Welchsler B, Janse-Marec J, Pechere JC Eds Medsi / MC Graw-Hill-Paris-1988 : 516–21.
- [5] Ge H, Huang X, Li X, Chen S, Zheng J, Jiang H, et al. Noninvasive prenatal detection for pathogenic CNVs : the application in α -thalassemia. *PLoS One* 2013; 8 : e67464.
- [6] Yenilmez ED, Tuli A, Evrücke IC. Noninvasive prenatal diagnosis experience in the Çukurova Region of Southern Turkey : detecting paternal mutations of sickle cell anemia and β -thalassemia in cell-free fetal DNA using high-resolution melting analysis. *Prenat Diagn* 2013; 33 : 1054–62.
- [7] Old JM, Olivieri NF, Thein SL. Diagnosis and management of thalassaemia. In : Weatherall DJ,

- Clegg B, editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford, England : Blackwell Science; 2001. p. 630–85.
- [8] Thompson AA1, Kim HY, Singer ST, Vichinsky E, Eile J, Yamashita R, et al. Thalassaemia Clinical Research Network. Pregnancy outcomes in women with thalassaemia in North America and the United Kingdom. *Am J Hematol* 2013; 88 : 771–3.
- [9] Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassaemia major in North America. *Blood* 2004; 104 : 34–9.
- [10] De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major : a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 : 249–55.
- [11] Benbrahim O, Ladeb S, Ladeb MF, Ben Hamouda M. Imagerie des manifestations osseuses de la thalassémie. *Feuilles de radiologie* 2003; 43 : 137–41.
- [12] Cozma G, Momen AK, Hazmi MAF, Politis C, Poisson D, Nisli G. Beneficial use of r-HuEpo in sickle cell disease and thalassaemia intermedia. *Colloque INSERM*, In : Beuzard Y, Lubin B, Rosa J, editors. *Sickle Cell Disease and Thalassemias : new trends in therapy*. MOntrouge : John Libbey; 1995. p. 207–34.
- [13] Rachmilewitz EA, Aker M, Perry D, Dover G. Sustained increase in hemoglobin and RBC following long term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous β thalassaemia. *Br J Haematol* 1995; 90 : 341–5.
- [14] Nisli G, Kavakli K, Vergin C, Oztop S, Cetingül N. Recombinant erythropoietin trial in thalassaemia intermedia. *J Trop Pediatrics* 1996; 42 : 330–4.
- [15] Olivieri N. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with β thalassaemia. *Semin Hematol* 1996; 39 : 24–42.
- [16] Naik RP, Lanzkron S. Baby on board : what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012 : 208–14.
- [17] Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassaemia : An Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010; 95 : 376–81.
- [18] Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassaemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica* 2008; 93 : 1586–7.

11.4. Thrombocyémie essentielle et grossesse

S. Nedellec, O. Hermine

Points clés

- La thrombocyémie essentielle est une pathologie chronique.
- Les principales manifestations cliniques se traduisent par des accidents vaso-occlusifs par agrégation spontanée des plaquettes, responsable de thromboses principalement artérielles.
- La grossesse dans un contexte de thrombocyémie essentielle est à risque de pré-éclampsie, retard de croissance, d'hématome retroplacentaire, de mort in utero.
- La programmation de la grossesse est indispensable.
- Il est primordial de noter l'importance du suivi conjoint obstétricien/hématologue avec la collaboration de l'équipe d'anesthésistes.

La thrombocyémie essentielle est une pathologie chronique associée à une survie longue, et dont les complications peuvent être contrôlées. Ce n'est pas une contre-indication à la grossesse. Cependant, pour assurer son bon déroulement et éviter les complications fœtales et maternelles, une préparation avec l'hématologue et ensuite un suivi conjoint obstétrical et hématologique sont indispensables.

Données générales sur la pathologie

La thrombocyémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par un excès de production de plaquettes par les mégacaryocytes de la moelle osseuse.

Le diagnostic est posé selon la définition de l'OMS [1] qui comprend des critères hématologiques, morphologiques et moléculaires.

- Le taux de plaquette sur la numération formule sanguine doit être supérieur à 450 000/mm³ sur deux prélèvements à 1 mois d'intervalle et en dehors de tout contexte favorisant une hyperplaquettose secondaire réactionnelle et transitoire comme le syndrome inflammatoire ou la carence martiale.
- La biopsie ostéo-médullaire met en évidence un excès de prolifération de la lignée des mégacaryocytes, et n'est pas indispensable au diagnostic.
- Absence d'argument pour une autre cause appartenant aux diagnostics différentiels (thrombocytémie secondaire à une autre hémopathie comme la polyglobulie primitive, la myélofibrose primaire, la leucémie myéloïde chronique ou l'anémie réfractaire sidéroblastique).
- La présence de la mutation V617F du gène JAK2, présente chez 50 % des patients, conforte le diagnostic à condition d'avoir éliminé la thrombocytose réactionnelle [1, 2]. Mais son absence n'élimine pas le diagnostic et sa présence peut se retrouver dans les autres syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie primitive de Vaquez, myélofibrose primitive).

Son incidence est d'environ 1,5/100 000 par an [3].

L'âge médian de découverte est de 60 ans. Cependant, 20 % des patients ont moins de 40 ans avec un pic de fréquence à 30 ans et une prédominance féminine [4] (sex-ratio H/F de 2/3).

La maladie est le plus souvent asymptomatique au diagnostic et est de découverte fortuite sur une numération formule sanguine. Les principales manifestations cliniques se traduisent par des accidents vaso-occlusifs par aggrégation spontanée des plaquettes, responsable de thromboses principalement artérielles (accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, infarctus du myocarde, thrombose d'une artère périphérique), mais aussi veineuses dans des territoires inhabituels (hépatique : syndrome de Budd-Chiari, portal et mésentérique) [5]. La microcirculation peut être aussi atteinte, se traduisant en fonction du territoire par des migraines, des troubles visuels, des paresthésies distales ou acrocyanoses [6].

L'accident hémorragique est moins fréquent (hématurie, hémorragies digestive ou cutanéo-muqueuse), mais son risque apparaît pour un taux de plaquette supérieur à 1–1,5 millions/mm³, notamment par consommation plaquettaire du facteur Von Willebrand provoquant un déficit acquis en facteur Von Willebrand [7].

Il a été mis en évidence que l'incidence d'un épisode thrombotique chez un sujet atteint d'une TE est de 6,6 % par an versus 1,2 % par an chez un sujet contrôle. Et que l'incidence d'un épisode hémorragique est de 0,33 % versus 0 % chez un sujet contrôle [8].

Le risque de thrombose est clairement augmenté si le patient est âgé de plus de 60 ans ou en cas d'antécédent personnel de thrombose [9]. L'hyperleucocytose, la présence de la mutation JAK2 V617F et l'inflammation pourraient représenter des facteurs de risque de thromboses [10, 11, 12], mais il existe de nombreuses controverses [13, 14].

Cependant, l'incidence d'une complication thrombotique ou hémorragique, chez un patient de moins de 60 ans atteint d'une TE asymptomatique avec un taux de plaquette <1 million/mm³, est comparable à celui de la population générale [15].

Par ailleurs, les complications hématologiques de type myélodysplasie, leucémie aiguë et myélofibrose, sont rares.

La stratification des risques thromboembolique et hémorragique a un intérêt dans la décision thérapeutique [2] car les traitements proposés cytoréducteurs présentent des effets secondaires à court et long terme [16].

- Pour un patient à bas risque (âgé de moins de 60 ans, plaquette <1 million/mm³, sans ATCD thrombo-hémorragique) : pas de traitement de fond ou antiagrégant plaquettaire à faible dose (acide acétyl salicylique) en cas d'atteinte de la microcirculation.
- Pour un patient à haut risque (âgé de 60 ans ou plus, ou présentant un ATCD thrombo-hémorragique) : instauration d'un traitement cytoréducteur : hydroxyurée (HU) en première intention, anagralide si intolérance ou résistance à l'HU, ou interféron alpha si une conception est envisagée. L'aspirine à faible dose sera associée au traitement en cas d'atteinte de la microcirculation ou d'ATCD de thrombose et en l'absence de contre-indication.

L'hydroxyurée (hydroxycarbamine) est très efficace dans la prévention des thromboses [17]. Ses principaux effets secondaires sont la neutropénie, l'anémie macrocytaire, des lésions cutanéomuqueuses, mais aussi un effet tératogène sur le fœtus et une atteinte de la fertilité par diminution de la spermatogenèse chez l'homme [18].

L'anagralide (imidazoquinazoline) inhibe la différenciation des mégacaryocytes [19] et est efficace chez 75 % des patients. Ses principaux effets secondaires sont représentés par une anémie, des palpitations, des migraines ou un syndrome dépressif. La molécule agit sur le placenta et est à risque de thrombopénie fœtale. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse.

L'interféron alpha diminue la production plaquettaire. Ses mécanismes d'action sont sans doute multiples. Il inhibe la prolifération des mégacaryocytes, il réduit la demi-vie des plaquettes et agit sur les facteurs de croissances plaquettaires. Il est efficace en 3 mois chez 90 % des patients et à long terme il peut, dans certains cas, induire une rémission complète hématologique, cytologique et moléculaire durable même après son arrêt. Ses principaux effets secondaires sont l'apparition d'un état fébrile répondant bien au paracétamol, de myalgies, rarement d'alopécie, de syndrome dépressif et de symptômes gastro-intestinaux ou cardio-vasculaires qui nécessitent un arrêt du traitement chez 30 % des patients. Sa forme pégylée (une injection hebdomadaire) est plus efficace et est associée à une meilleure compliance car elle est mieux tolérée [20]. Le principal avantage de l'interféron est qu'il n'est pas tératogène et ne traverse pas le placenta, ce qui en fait la molécule de choix dans la pratique obstétricale en cas d'indication de traitement cytoréducteur chez une femme enceinte atteinte d'une TE [21].

Thrombocyémie essentielle sur la grossesse (figure 11.7)

Les risques maternels et fœtaux sont principalement liés aux complications vasculaires [3, 22, 23]. La morbidité maternelle est moins fréquente. Aucune mortalité maternelle n'a été rapportée. Les études comportent des petits nombres de cas, ce qui limite la significativité des résultats dans certaines d'entre elles, mais la tendance confirme

que la grossesse est à risque et nécessite une prise en charge particulière adaptée au contexte avec un suivi spécialisé.

En l'absence de traitement, les complications fœtales apparaissent dans 45 à 60 % des grossesses.

Le taux de naissances vivantes varie entre 55 et 75 % selon les études. La complication la plus fréquente est représentée par le risque de fausse couche précoce compris entre 25 et 40 % [24] versus 15 à 20 % dans la population générale. Le risque de mort fœtale in utero est de l'ordre de 5 à 10 % : il est augmenté par 3 voire 4 par rapport aux patientes du même âge sans pathologie. Le RCIU sévère est présent dans environ 5 % de ces grossesses et l'HRP dans 3 % d'entre elles.

Le risque de prématurité est, quant à lui, de 10 % et est dû essentiellement à une prématurité induite, qu'elle soit d'indication fœtale ou maternelle.

En effet, les complications maternelles sont de l'ordre de 10 %. On retient la pré-éclampsie dans ce contexte de probable pathologie placentaire initiale. Le risque de thrombose dépend des ATCD de la patiente, du taux de plaquette, de l'accumulation de facteur de risque et de la présence ou non d'un terrain de thrombophilie.

La physiopathologie de ces complications est mal connue. La principale hypothèse reste une anomalie de la perfusion fœto-placentaire suite à l'accumulation de microthrombi placentaires sur agrégation plaquettaires responsable d'infarctus placentaires. Associée à cette part vasculaire, une cause immunologique serait probable par le biais d'une atteinte placentaire par des autoanticorps.

Avec un suivi régulier et un traitement adapté, ces complications restent peu fréquentes. Cependant, les complications thrombotiques sont plus fréquentes que les complications hémorragiques, lesquelles apparaissent pour un taux de plaquette supérieur à 1–1,5 millions/mm³, que ce taux soit associé à une maladie de Willebrand acquise ou pas.

Certaines équipes ont tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de complications obstétricales, mais les résultats sont limités par de nombreuses controverses.

- La présence d'un premier ATCD obstétrical pathologique augmente de façon unanime le risque pour une prochaine grossesse (récidive ou autre complication) [25].

Thrombocythémie essentielle et grossesse

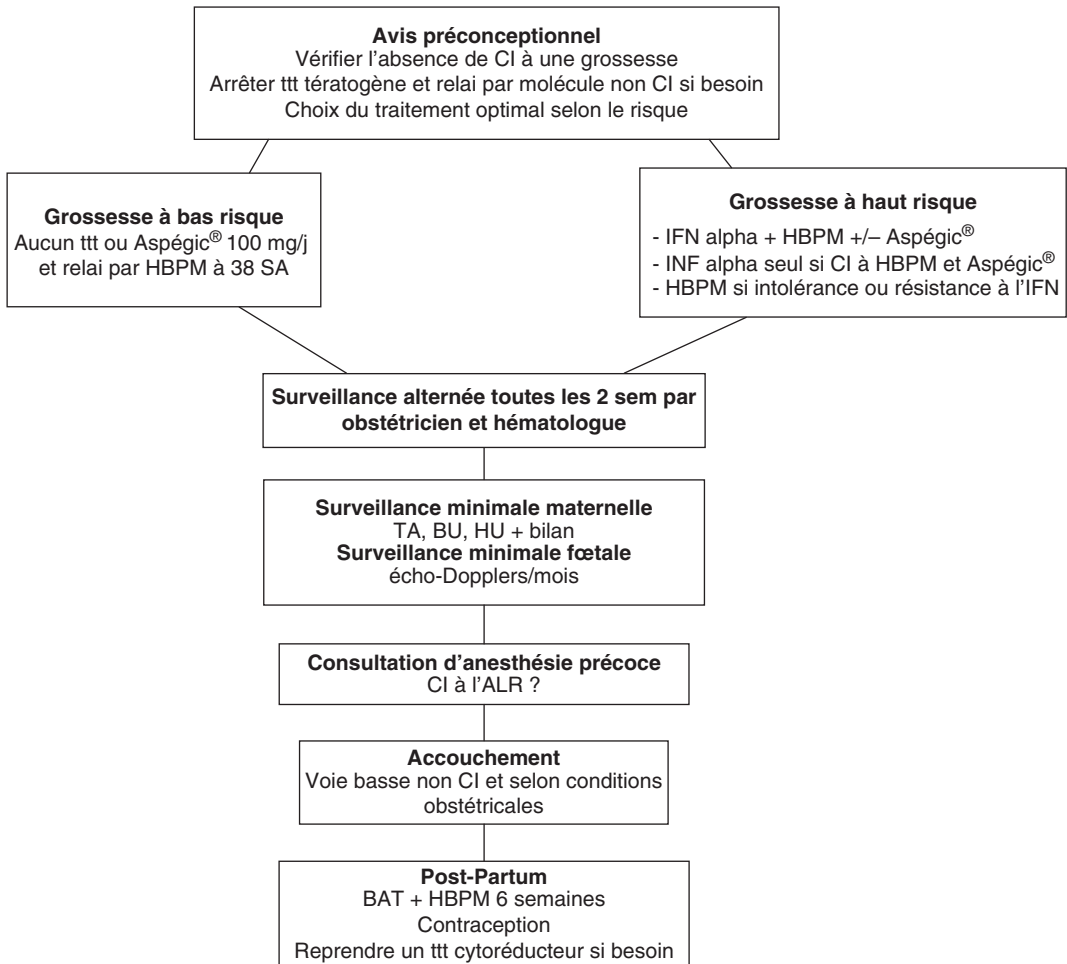


Figure 11.7. Thrombocythémie essentielle et grossesse.

- La présence d'un ATCD thrombo-embolique ou hémorragique met la patiente dans un groupe plus à risque. En l'absence de traitement, les risques de complications obstétricales et maternelles sont élevés. Or, de par cet ATCD, ces patientes sont suivies régulièrement, ce qui permet de programmer la grossesse avec un traitement adapté et optimal instauré sans retard et qui limite le risque de complication jusqu'à même permettre une grossesse sans événement pathologique significatif pour certaines équipes [26, 27].
- L'impact de la présence de la mutation V617F JAK2 sur le risque de perte foetale est controversé. Certaines équipes ont retrouvé une relation [28, 29], non retrouvée par d'autres [31].
- Un taux de plaquette anormal en antéconceptionnel ou en début de grossesse ne serait pas un facteur de risque de complication [32, 33] grâce au traitement optimal instauré rapidement [34], mais aussi par le biais de la réduction spontanée du taux de plaquette en cours de grossesse [30].

Grossesse sur thrombocytonémie essentielle

La diminution physiologique d'environ 10 à 20 % du taux de plaquette aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse doit participer à la diminution du risque de thrombose sur aggrégation plaquettaire.

Le taux de plaquette réaugmente dans le post-partum pour revenir à son taux de base à environ 1 mois du post-partum : période à ne pas négliger qui nécessite aussi une prise en charge particulière.

Par ailleurs, la carence martiale, fréquente en cours de grossesse, qui par elle-même augmente la production plaquettaire, est un facteur de risque d'aggravation de la thrombocytonémie essentielle. Une supplémentation en fer est donc fortement conseillée.

Consultation antéconceptionnelle

Un avis préconceptionnel devrait être systématique. L'hématologue fait le point sur la maladie du point de vue clinique et paraclinique, puis rassemble les éléments et les données sur les ATCD afin de conclure à la possibilité ou non de mener une grossesse pour la patiente. La collaboration avec un obstétricien ayant l'expérience des grossesses à risque est indispensable pour une prise en charge complémentaire, multidisciplinaire et optimale.

Cette consultation, de grand intérêt, permet de faire le point sur plusieurs aspects :

- Faire le bilan de la maladie : stabilité, ATCD de complication thrombo-hémorragique, traitement de fond, taux de plaquette, données moléculaires.
- Vérifier l'absence de comorbidités : interrogatoire et examen clinique minutieux à la recherche de facteur de risque cardio-vasculaire (surcharge pondérale, tabagisme, HTA, diabète, hypercholestérolémie). Réalisation d'un bilan de thrombophilie : recherche de la mutation du facteur V Leiden, et celle du facteur II, dosage des protéines S, C activées et de l'antithrombine III, recherche d'anticoagulant circulant et d'Ac de la famille des anti-phospholipides.

- Se positionner sur une contre-indication maternelle ou non à mener une grossesse.
- En l'absence de non-contre-indication à une grossesse, la programmer pour mettre au point une stratégie thérapeutique préconceptionnelle : arrêter tout traitement tératogène 3 mois avant la conception et relai par une molécule non contre-indiquée en cours de grossesse. Décider, en fonction de l'histoire de la patiente, du choix du traitement préventif optimal à instaurer au mieux en préconceptionnel, et à poursuivre en cours de grossesse. En général quand une grossesse est prévue, un traitement par hydroxyurée ou un autre cytostatique est arrêté progressivement et remplacé par l'interféron le plus souvent pégylé. Ce changement peut nécessiter plusieurs semaines.
- Établir un calendrier de suivi conjoint spécialiste(s)/obstétricien pour anticiper les modalités de la surveillance ultérieure.

Par ailleurs, lors de cette consultation, la patiente doit recevoir une information claire, loyale et appropriée sur les risques encourus maternels, fœtaux et obstétricaux que nous avons évoqués ci-dessus.

On considèrera une grossesse à bas risque si tous ces critères sont réunis :

- Patiente âgée de moins de 35 ans
- Absence d'ATCD de complication thrombotique ou hémorragique sévère liées à la TE
- Absence de facteur de thrombophilie associé ou de facteur de risque cardio-vasculaire
- Taux de plaquette < 1 million/mm³
- Absence d'ATCD obstétrical notable

On considèrera une grossesse à haut risque si au moins 1 des facteurs est présent :

- Patiente âgée de plus de 35 ans
- ATCD hémorragique ou de thrombose
- Présence d'un risque thrombo-embolique en cas de grossesse
- Thrombophilie associée ou présence de FDR cardio-vasculaire
- Taux de plaquette > 1 million/mm³
- ATCD obstétrical à type de FCS à répétition, MFIU, RCIU sévère, pré-éclampsie, HRP, hémorragie du post-partum.

Modalités du suivi de la grossesse

Un suivi conjoint régulier obstétricien/hématologue est à instaurer précocement dès le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Le suivi obstétrical se fera si possible dans une maternité qui pourra prendre en charge un nouveau-né prématuré, associé à la présence d'un service de réanimation adulte qui pourra accueillir la patiente au besoin.

Un suivi maternel mensuel sera assuré par chaque spécialiste, la patiente sera vue toutes les 2 semaines en alternance par l'hématologue et l'obstétricien. On surveillera plus particulièrement la TA, la BU, la hauteur utérine du fait des risques de pré-éclampsie et de RCIU. En parallèle, des bilans réguliers comprenant NFS plaquette, hémostase complète et une ferritinémie de base seront prélevés dont le rythme sera à définir par l'hématologue en fonction de l'évolution de la maladie et notamment du taux de plaquette, et du traitement instauré ou à instaurer ou à modifier en cours de grossesse.

La surveillance fœtale comprendra des échographies de croissances intermédiaires associées à la réalisation de dopplers utérins et fœtaux vers 18 SA, 28 SA et 36 SA en plus des trois échographies morphologiques et de croissance recommandées.

On proposera d'instaurer une surveillance materno-fœtale en externe par une visite hebdomadaire d'une sage-femme au domicile à partir de 28-30 SA (TA et RCF). La surveillance à la maternité sera adaptée en fonction de l'évolution de la grossesse.

La consultation d'anesthésie est à programmer dès le 2^e trimestre. La collaboration avec nos collègues anesthésistes est indispensable pour le bon déroulement de la grossesse et notamment pour la gestion de fin de grossesse.

Concernant l'accouchement, la voie basse n'est pas contre-indiquée. La décision dépendra des conditions locales obstétricales, de la possibilité ou non de l'anesthésie locorégionale (décision prise par l'anesthésiste selon le risque hémorragique et d'hématome périmédullaire et selon le bilan d'hémostase complet, dont le PFA-100, dosage Von Willebrand facteur) [31]. On encouragera la voie basse dès que celle-ci sera possible.

Quant au choix du traitement à instaurer en cours de grossesse ou même, au mieux, en anté-conceptionnel, il résultera d'une concertation multidisciplinaire et de la balance bénéfice/risque.

Traitement

Les données de la littérature sont hétérogènes et en l'absence de recommandations validées, il est difficile de proposer un schéma thérapeutique simplifié. Il est fonction de la stratification du risque thrombotique/hémorragique et doit être associé à un risque minimal pour la patiente et son fœtus. Les principales références bibliographiques utilisées proviennent de trois articles correspondant à des revues de la littérature et publiés la même année en 2011 de façon indépendante par des équipes française [3] italienne [2] et britannique [13]. Dans tous les cas, la prophylaxie thrombo-embolique mécanique par le port de bas de contention est recommandée.

Pour une grossesse considérée à bas risque comme définie ci-dessus :

- Pas de traitement cytoréducteur.
- On peut discuter d'instaurer l'Aspégic® à 100 mg/j pour son rôle préventif dans les complications vasculaires dont la pré-éclampsie [32], et pour permettre une meilleure placentation [33, 34]. Ce traitement présente une innocuité fœtale et maternelle dans ce groupe de patiente mais certains auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique pour la TE et l'évolution de la grossesse.
- Un arrêt de l'Aspégic® avec un relai par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) se fera en fin de grossesse vers 38 SA pour permettre si possible une anesthésie locorégionale sous fenêtre thérapeutique et selon la décision finale de l'anesthésiste.

Pour une grossesse considérée à haut risque comme définie ci-dessus, différentes options thérapeutiques sont proposées [32, 34, 35] :

- L'interféron alpha pourra être introduit pour un taux de plaquette dépassant le seuil de 1,5 million/Mm³ plutôt que 1 million du fait de leur diminution physiologique au 2^e trimestre. Tant que le taux de plaquette est > 1,5million/mm³, l'Aspégic® et les HBPM sont déconseillés du fait du risque hémorragique.
- L'aphérèse plaquettaire sera réservée dans les situations urgentes pour les patientes à haut risque de thrombose et intolérantes à l'interféron alpha, mais cette technique est contraignante (bihebdomadaire) et les résultats sont transitoires.

- Les HBPM (en l'absence de contre-indication) seront associées à l'interféron alpha pour ces patientes à risque thrombotique, dont la dose dépendra de l'ATCD.
- L'Aspégic® pourra être associé en cas d'ATCD obstétrical ou de patiente symptomatique par atteinte de la microcirculation.
- En cas de contre-indication aux HBPM et à l'Aspégic®, l'interféron alpha seul sera d'indication.
- En cas d'intolérance ou de résistance à l'interféron alpha, les HBPM seront prescrites.
- Pour une patiente atteinte de TE et présentant de façon isolée des fausses couches à répétition, le traitement de choix semble être de plus en plus l'interféron alpha [13, 29].

L'interféron alpha sera débuté au mieux en anté-conceptionnel en cas de grossesse planifiée, avec une posologie initiale de 3 millions d'UI/j jusqu'à une réponse optimale du taux de plaquette, puis la dose hebdomadaire sera ajustée [31] en général entre 1 et 2 µg/kg. Le rythme de surveillance biologique proposé est le suivant :

- NFS plaquette hebdomadaire pendant 1 mois;
- puis NFS-plaquette toutes les 2 semaines jusqu'à la fin de la grossesse;
- et bilan d'hémostase régulier.

Traitement proposé pour une grossesse à bas risque :

- Aucun traitement ou antiagrégant plaquettaire à faible dose et relai par HBPM à 38 SA

Traitement proposé pour une grossesse à haut risque :

- IFN alpha en adaptant les doses + en l'absence de contre-indication : HBPM ± Aspégic®
- Si intolérance ou résistance à l'INF alpha : HBPM préventif ou curatif selon l'ATCD

L'Aspégic® sera à poursuivre ou à réintroduire s'il faisait partie du traitement de fond avant la grossesse.

L'allaitement maternel est possible sous Aspégic® et HBPM. Concernant l'interféron alpha, selon le CRAT, son utilisation est « envisageable » pendant l'allaitement car son passage dans le lait maternel est négligeable et il n'est pas absorbé par les voies digestives (www.lecrat.org).

En fonction de la tolérance de l'interféron, si un allaitement n'est pas envisagé, le traitement cytoréducteur pourra être repris en post-partum. À cette période, les plaquettes peuvent remonter rapidement et il est donc conseillé de prendre le relai progressivement.

La consultation du post-partum est à prévoir 6 semaines après l'accouchement.

La patiente aura consulté dans l'intervalle son médecin spécialiste hématologue.

Concernant la *contraception* : les microprogestatifs ne sont pas contre-indiqués et pourront être prescrits dans le post-partum immédiat à la sortie de la maternité.

En revanche, les œstroprogestatifs sont contre-indiqués dans ce contexte de pathologie chronique à risque thrombotique.

On pourra proposer par la suite :

- une contraception orale par progestatifs;
- une contraception par dispositif sous-cutané délivrant des microprogestatifs;
- la pose d'un DIU au cuivre ou délivrant des microprogestatifs;
- une contraception locale mécanique.

On insistera sur l'importance de la contraception surtout si la patiente est amenée à reprendre un traitement tératogène, mais aussi pour éviter de redémarrer une deuxième grossesse à risque dans un délai trop rapproché.

Post-partum

Cette période est à haut risque thrombotique et nécessite une prophylaxie par :

- contention mécanique;
- HBPM à dose préventive pendant 6 semaines. Si la patiente était déjà sous HBPM en cours de grossesse, la même posologie (préventive ou curative) sera poursuivie 6 semaines.

Conclusion

La grossesse dans un contexte de thrombocyémie essentielle est à risque. Elle sera suivie au mieux dans une maternité dotée d'une réanimation maternelle.

La programmation de la grossesse est indispensable pour qu'elle puisse débuter dans des conditions optimales avec un traitement préventif adapté et instauré sans retard.

Il est primordial de noter l'importance du suivi conjoint obstétricien/hématologue avec la collaboration de l'équipe d'anesthésistes de la maternité permettant une prise en charge globale, pluridisciplinaire, adaptée et personnalisée pour une issue de grossesse la plus favorable.

Un registre international sur grossesse et TE permettrait de clarifier les données et de pouvoir mieux appréhender les issues de grossesse et le traitement optimal à proposer.

Références

- [1] Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis : recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2008; 110 : 1092–7.
- [2] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1779–90.
- [3] Baxter EJ, Scott LM, Campbell P et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human proliferative disorders. *Lancet* 2005; 365 : 1054–61.
- [4] Fabris F, Randi ML. Essential thrombocythemia : past and present. *Intern Emerg Med* 2009; 4 : 381–8.
- [5] Gugliotta L, Marchioli R, Fiacchini M, Vianelli N, et al. Epidemiological, diagnostic therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of GIMMC in two thousand patients. *Blood* 1997; 90 : 348a.
- [6] Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2004; 128 : 275–90.
- [7] Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102 : 466–71.
- [8] Van Genderen PJJ, Budde A, Michiels JJ, et al. The reduction of large Von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythemia is related to the platelet count. *Br J Haematol* 1996; 93 : 962–5.
- [9] Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8 : 556562.
- [10] Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, et al. How I treat thrombocythemia. *Blood* 2011; 117 : 1472–82.
- [11] Barbui T, Carrobbio A, Finazzi G, et al. Perspective on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera : is leukocytosis a causative factor? *Blood* 2009; 114 : 759–63.
- [12] Finazzi G, Rambaldi A, Barbui T, et al. Risk of thrombosis in patient with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F status. *Haematologica* 2007; 92 : 135–6.
- [13] Barbui T, Carrobbio A, Finazzi G, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera : different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011; 96 : 315–8.
- [14] Gangat N, Wolanskyj A, Tefferi A, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009; 115 : 5740–5.
- [15] Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia and significantly influenced by accurate morphologic diagnosis : an international study. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 3179–84.
- [16] Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, et al. No treatment for low-risk thrombocythemia : results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103 : 772–7.
- [17] Barbui T, Barosi G, Finazzi G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasm : critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 761–70.
- [18] Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea in the treatment of patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis : a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1995; 332 : 1132–6.
- [19] Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, et al. NTPCERHR expert panel report on the reproductive and development toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects Res B dev Reprod Toxicol* 2007; 80 : 259–366.
- [20] Solberg LA, Tefferi A, Oles KJ, et al. The effect of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1997; 99 : 174–80.
- [21] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alpha-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 5418–24.
- [22] Vantroyen B, Vanstraelen D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. *Acta Haematol* 2002; 107 : 158–69.
- [23] Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy : Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol* 2009; 629–30.
- [24] Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia : a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009; 82 : 350–3.
- [25] Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 V617F mutation. *Blood* 2007; 110 : 485–9.
- [26] Nittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, et al. Pregnancy in essential thrombocythemia : experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol* 2004; 73 : 431–6.

- [27] Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2011; 66 : 152–9.
- [28] Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, et al. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults : treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. *Haematologica* 2010; 95 : 1038–40.
- [29] Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Gris JC. JAK2 V617F mutation in unexplained loss of first pregnancy. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1984–5.
- [30] Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larren A, Reverter JC, et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006; 91 : 169–75.
- [31] Chow EY, Haley LP, Vickars LM. Essential thrombocythemia in pregnancy : platelet count and pregnancy outcome. *Am J Hematol* 1992; 41 : 249–51.
- [32] Spyridonidou A, Alexoudis Tlatrou C, et al. Epidural analgesia in a parturient with essential thrombocythemia. *Minerva Anestesiologica* 2009; 75 : 539, 9.
- [33] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia : a meta analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369 : 1791–7.
- [34] Bagerter M, Guthner C, Beneke H, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia : treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Haematol* 2000; 65 : 165–9.
- [35] Passamonti F, Rumi E, Randi ML, et al. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia : a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Hemost* 2010; 8 : 411–3.

11.5. Thrombopathies

M. Dreyfus, R. d'Oiron, H. Fernandez

Points clés

- Les grossesses des thrombopathies constitutionnelles sont à risque hémorragique essentiellement dans le post-partum.
- La prise en charge des grossesses porteuses de TC doit être spécialisée, individualisée et pluridisciplinaire.

Thrombopathies constitutionnelles (TC)

Les thrombopathies sont des anomalies de la fonction des plaquettes, le plus souvent constitutionnelles. Elles peuvent être associées à une thrombopénie, définie comme un nombre de plaquettes $< 150.10^9/L$.

Les plaquettes interviennent au tout premier temps de l'hémostase : elles ont des fonctions d'adhésion au sous-endothélium lésé, essentiellement par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand (VWF) plasmatique et de ses récepteurs à la surface des plaquettes, les complexes glycoprotéiques (GP) Ib-IX-V et $\alpha_{IIb}\beta_3$. Il s'en suit une activation de récepteurs membranaires couplés à des β -protéines qui induit un signal, aboutissant aux phéno-

mènes suivants : *Changement de forme, libération de microparticules et remaniement des phospholipides membranaires* exposant des surfaces procoagulantes; *sécrétion des constituants des granules plaquettaires et synthèse de TXA2* contribuant à l'agrégation plaquettaire, par l'intermédiaire de la liaison du fibrinogène plasmatique à son récepteur membranaire, l'intégrine activé $\alpha_{IIb}\beta_3$; *formation du clou plaquettaire et arrêt du saignement*. Un défaut dans l'un quelconque des constituants plaquettaires (GP de membrane, voies de transduction du signal, granules, etc.) induit une thrombopathie, avec retard à la formation du clou plaquettaire et saignements prolongés.

Le syndrome hémorragique domine en général la symptomatologie, il est extrêmement polymorphe et varie selon l'étiologie et la sévérité du phénotype biologique [1].

Dans les formes sévères

Le diagnostic est fait le plus souvent dès la période néonatale ou l'enfance, quelquefois lors de la ménarche.

Les *ecchymoses* sont fréquentes, de grandes tailles, disséminées sur tout le corps, survenant pour des traumatismes mineurs, souvent associées

à des hématomes. Elles peuvent être accompagnées de *pétéchies* aux points de frottement des vêtements, des sous-vêtements, survenant également sur la face et le décolleté lors d'efforts inhabituels.

Les *hémorragies* sont majoritairement muqueuses, ou survenant immédiatement après une contusion, une plaie ou un acte chirurgical, même mineurs, souvent à l'origine d'une anémie ferriprive. Les *épistaxis* et les *gingivorragies* débutent dès la petite enfance, les *ménorragies* dès la puberté : elles sont fréquentes, prolongées et obèrent gravement la qualité de vie. Elles sont souvent associées à des kystes de l'ovaire dont la rupture provoque des hémopéritoïnes contraignant à la chirurgie; elles peuvent exposer à un risque accru d'endométriose. Les *hémorragies du post-partum* (HPP) sont retrouvées très fréquemment, à la fois primaires et secondaires. Les hémorragies intracrâniennes (HIC), le plus souvent post-traumatiques, peuvent menacer le pronostic vital et faire discuter d'une greffe de moelle.

Depuis 2005, le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP) a été labellisé dans le cadre du plan national « maladies rares » pour améliorer la prise en charge de ces patients : Il est organisé en réseau permettant un maillage du territoire. Le diagnostic et la prise en charge des malades atteints de TC sont assurés en consultation d'hémostase spécialisée en liaison avec le CR. Une carte ou un certificat sont délivrés aux malades, permettant d'informer les praticiens sur la pathologie, les consignes préventives et curatives à respecter. Un suivi régulier spécialisé permet, en dehors des urgences, d'évoquer les différents problèmes, en particulier le mode de transmission de la maladie, la possibilité et les modalités de la prise en charge d'une éventuelle future grossesse; il est vivement recommandé aux femmes de consulter avant le début d'une grossesse. Parmi les intervenants concernés, le gynécologue intervient très précocement, dès les premiers signes de la puberté, pour préparer la jeune fille à d'éventuelles ménorragies, puis pour le contrôle des règles, la préparation et le suivi de la grossesse.

Dans les formes modérées

Il peut arriver que des femmes aient été peu affectées ou aient négligé certains symptômes, tels que les ménorragies de moyenne abondance ou

la notion de thrombopénie modérée et/ou fluctuante; la découverte de la thrombopathie peut alors être faite tardivement, pendant la grossesse. Dans ces circonstances, c'est l'apparition ou l'aggravation d'une thrombopénie pendant la grossesse [2], mais surtout l'interrogatoire par le gynécologue ou l'anesthésiste qui peut détecter cette tendance hémorragique modérée, relever des antécédents personnels ou familiaux occultés, ou être alerté par une consanguinité parentale amenant à rechercher une thrombopathie de transmission autosomale récessive. Le diagnostic sera alors fait en consultation spécialisée d'hémostase, avec un bilan biologique complet visant à éliminer les autres anomalies constitutionnelles de l'hémostase, en particulier la maladie de Von Willebrand (VWD), les pathologies acquises en cas de thrombopénie associée à la thrombopathie et à caractériser la thrombopathie, avec des outils tels que l'agrégation optique, la cytométrie en flux et des techniques plus spécialisées, telles que l'étude de la sécrétion plaquettaire par chemiluminescence, la microscopie électronique et la biologie moléculaire. Les techniques d'exploration globale de l'hémostase telles que le temps de saignement, le temps d'occlusion sur PFA₁₀₀ (TO), sont peu informatives pour le diagnostic, du fait de leur manque de sensibilité, surtout en fin de grossesse où le TO peut être corrigé par l'augmentation physiologique du VWF.

Dans de rares cas, y compris dans les formes sévères, le diagnostic n'est porté qu'après l'accouchement, à l'occasion de l'exploration d'une HPP.

Étiologies

Elles sont listées dans le [tableau 11.3](#); du fait des progrès récents des technologies de recherche et du regroupement de ces malades dans des centres de référence, elles sont de mieux en mieux reconnues [3]. Nous ne détaillerons que certaines d'entre elles, les plus anciennement caractérisées et donc les mieux étudiées au plan clinique et en particulier lors de la grossesse. Ce sont en même temps les plus sévères.

Maladies de « l'adhésion »

Elles sont liées à des anomalies du principal récepteur plaquettaire du facteur Von Willebrand, le complexe GPIb-IX-V, induisant soit une perte, soit un gain de fonction.

Tableau 11.3. Classification des thrombopathies les plus fréquentes.

Type d'anomalie		Nom	Caractéristiques	Biologiques associées	Transmission	A génétique
Adhésion Anomalie du récepteur GPIb-IX	Défaut	BSS	Thrombopénie Plaquettes géantes	Diminution RIPA	A R	<i>GPIBA, GPIBB, GP9</i>
	Gain de fonction	Pseudo-VWD	Thrombopénie variable, fluctuante Plaquettes en amas	Augmentation RIPA Diminution VWF	AD	<i>GPIBA</i>
Agrégation	Défaut	Thrombasthénie de Glanzmann	Pas de thrombopénie Morphologie pl. N	Absence agrégation, sauf à la ristocétine	AR	<i>ITGA2B ITGB3</i>
Anomalies des récep- teurs plaquettaires	Déficit	GPVI (collagène)	Pas de thrombopénie	Défaut d'agrégation au collagène, AA, TXA2	AR	<i>Gp6</i>
		TXA2		Défaut d'agrégation au collagène, agrégation N pour l'AA, TXA2		<i>TBXA2R</i>
		P2Y12 (ADP)		Défaut agrégation à l'ADP		<i>P2YR12</i>
Sécrétion Anomalies des granules	Granules α (α SPD)	Syndrome des pl. grises	Thrombopénie modérée, pl. grises	Défaut agrégation myélofibrose	AR	<i>NBEAL2</i>
		ARC syndrome	Thrombopénie, grosses pl.	Cholestase, anomalie de la fonction rénale		<i>VPS338, VIPA539</i>
		Syndrome de Quebec	pas de thrombopénie	Lyse des protéines des granules α	AD	<i>PLAU</i>
	Granules denses (δ SPD)	Hermansky-Pudlak Chediak-Higashi	Pas de thrombopénie	Albinisme, atteintes pulmonaires, colique Albinisme partiel, infections	AR	<i>HPS1,3-9, AP3B1 LYST (CH51)</i>
Anomales de synthèse de TXA2 (<i>aspirin-like</i>)			Pas de thrombopénie	Défaut d'agrégation à l'AA	AD	
Défauts du cytosquelette		WAS/XLT	Thrombopénie, petites plaquettes	Défaut agrégation, déficit immunitaire (WAS)	Lié à l'X	<i>WAS</i>
Défaut activité procoagulante		Scott syndrome	Pas de thrombopénie, ni de défaut d'agrégation pl. Anomalie de la fonction procoagulante des pl.		AD	<i>ANO6</i>

Syndrome de Bernard et Soulier (BSS)

De transmission autosomique récessive, il est dû à l'absence, la diminution ou l'anomalie qualitative de la GPIb-IX, du fait de mutations des gènes *GPIBA*, *GPIBB*, *GP9* codant pour les sous unités du complexe et aboutissant à l'impossibilité de l'assemblage du récepteur à la surface des plaquettes. Il est caractérisé au plan biologique par une thrombopénie, des plaquettes de grande taille (plaquettes géantes ou macroplaquettes aisément reconnues sur le frottis sanguin), et une absence d'agrégation in vitro à la ristocétine (RIPA). L'expression hémorragique est le plus souvent sévère.

Maladie de Willebrand plaquettaire ou «pseudo-VWD»

Elle est liée à une anomalie sur la partie du gène *GPIBA* codant pour le site de liaison de la GPIb_a au VWF : elle entraîne une augmentation de l'affinité du récepteur pour son ligand, qui induit la formation d'agrégats plaquettaires et une thrombopénie. Le VWF ainsi lié à la surface des plaquettes est particulièrement sensible à l'action de l'ADAMTS 13, sa protéase spécifique, avec une perte des multimères de haut poids moléculaire, les plus actifs dans le processus d'adhésion. Au plan biologique, la thrombopénie est inconstante, peut n'apparaître qu'en situation de stress (au nombre desquelles la grossesse, la naissance) ; les plaquettes sont souvent difficiles à compter, « en amas » sur le frottis sanguin ; l'activité VWF est diminuée. Au plan clinique, le syndrome hémorragique est variable et la découverte de la maladie est quelquefois faite à l'occasion d'un saignement anormal en chirurgie ou lors du post-partum. Ce syndrome est encore trop souvent méconnu et étiqueté à tort « thrombopénie asymptomatique de grossesse » (AST) ou thrombopénie immunologique (PTI). Sa méconnaissance peut entraîner des conduites thérapeutiques à la fois inefficaces et iatrogènes : il importe donc de le rechercher systématiquement devant toute thrombopénie inexplicable de la grossesse et/ou tout saignement anormal du post-partum.

Maladies de l'agrégation : la thrombasthénie de Glanzmann (TG)

De transmission autosomale récessive, elle est liée à un défaut de l'une des chaînes de l' $\alpha_{IIb}\beta_3$, récep-

teur du fibrinogène ; soit absence totale du récepteur (type 1), soit diminution (type 2), soit variant (anomalie qualitative). Ces trois formes sont liées à des anomalies des gènes *ITGA2B* ou *ITGB3*. La maladie se caractérise au plan biologique par une absence d'agrégation à tous les agonistes sauf à la ristocétine et à une absence, une diminution ou une anomalie de l' $\alpha_{IIb}\beta_3$ en cytométrie en flux. Les formes de type 1 sont susceptibles de développer après transfusion de plaquettes ou même de culots globulaires, des iso-anticorps anti- $\alpha_{IIb}\beta_3$, avec deux conséquences essentielles : i) la perte de l'efficacité des plaquettes transfusées et ii) le risque de voir apparaître une thrombopénie fœtale et/ou néonatale sévère dès la première grossesse. Au plan clinique, l'expression est variable, le plus souvent sévère, pouvant aller jusqu'à menacer le pronostic vital et conduire à proposer une greffe de moelle.

Les anomalies dites de «sécrétion»

Elles sont les plus fréquentes, de transmission le plus souvent autosomale dominante, caractérisées biologiquement par une diminution de l'agrégation au collagène et/ou une diminution de la libération d'ATP après stimulation. Elles recouvrent des étiologies diverses incluant les anomalies des granules, des récepteurs spécifiques des agents inducteurs de sécrétion, la voie de synthèse du TXA₂ (anomalies *aspirin like*). Elles sont rarement sévères et souvent mal caractérisées.

Le préalable indispensable à une bonne prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de TC est la *caractérisation la plus complète et la plus précise possible de la TC* avant l'accouchement : en cas de thrombopénie associée, pour ne pas porter à tort le diagnostic de PTI ou d'AST ; dans tous les cas, afin d'évaluer au mieux les risques pour la mère et l'enfant, et de prévoir les thérapeutiques hémostatiques les mieux adaptées.

Préparation de la grossesse

Consultation préconceptionnelle

Elle doit avoir lieu en présence du couple et doit être doublée d'une réunion pluridisciplinaire impliquant les différents intervenants. Elle vise à évaluer les risques liés à la grossesse pour la femme ainsi que le risque fœtal, en se basant

sur les résultats biologiques et le passé hémorragique, en particulier lors d'une chirurgie antérieure. Elle sera l'occasion d'informer le couple des risques liés à la grossesse et à l'accouchement, de prélever la femme, afin de faire le point sur son statut biologique : existence d'une carence martiale, souvent chronique chez ces femmes, protection vaccinale contre les virus de l'hépatite A, de l'hépatite B, phénotype érythrocytaire et recherche d'agglutinines irrégulières, phénotype HLA et recherche anticorps anti-HLA, recherche d'isoanticorps anti-GPIb-IX dans les cas de BSS, anti- $\alpha_{IIb}\beta_3$ dans les cas de TG, par technique de MAIPA indirect ou un test fonctionnel d'inhibition de l'agrégation de plaquettes normales par le plasma de la malade. Ce bilan sera parfois complété par la réalisation d'un test de l'efficacité de la DDAVP si ce test n'a pas encore été effectué. Le futur père sera également prélevé pour vérifier l'absence d'anomalies de l'hémostase susceptibles de potentialiser le risque fœtal, particulièrement dans les populations à fort taux de consanguinité. Dans les cas où l'arrêt du traitement hormonal, le plus souvent utilisé chez les femmes porteuses de TC pour la prévention des ménorragies, expose la femme à un risque hémorragique particulièrement important, un bilan de fertilité du couple sera également effectué afin d'évaluer au mieux les chances de grossesse et d'envisager rapidement une éventuelle fécondation in vitro.

Au terme de cette consultation, l'évaluation précise des risques pour la mère et l'enfant et la discussion pluridisciplinaire aboutit soit à contre-indiquer la grossesse, soit à l'autoriser sous réserve d'un cadre de suivi bien défini. Un protocole sera établi, qui sera placé dans le dossier après discussion et validation par tous les intervenants concernant la prise en charge de la grossesse, du post-partum, du nouveau-né; il sera actualisé en fonction de l'évolution clinique et biologique au cours de la grossesse. La proposition du diagnostic anténatal se justifie dans les cas de premier né gravement atteint et/ou dans les familles connues de TG, BSS ou chez les conductrices de WAS, elles-mêmes peu ou pas symptomatiques.

Arrêt du traitement hormonal

Il comporte un risque prévisible de récurrence des ménorragies pendant un ou plusieurs cycles, nécessitant un traitement hémostatique spécifique.

Prise en charge de la grossesse et de ses suites

Elle doit être *spécialisée et pluridisciplinaire*, dans une maternité de types II ou III selon le risque fœtal, avec accès facile aux produits dérivés du sang, ainsi qu'à un laboratoire spécialisé possédant les outils nécessaires à la surveillance biologique de la TC au cours de la grossesse et à l'évaluation de l'efficacité des traitements. Une bonne coordination entre les différents intervenants, en particulier le médecin référent en hémostase, l'obstétricien, l'anesthésiste et le pédiatre, est indispensable. Les différents principes de la prise en charge ont été recommandés pour les pathologies sévères (TG et BSS), les plus anciennement décrites et pour lesquelles on dispose de plus de données et par des sociétés savantes ou des experts [4–8]. Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité biologique et clinique des pathologies, un protocole spécifique sera établi pour chaque cas.

Tout au long de la grossesse, les mesures préventives classiques seront maintenues : Contre-indication (CI) de l'aspirine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des intramusculaires, compression prolongée des points de ponction, prévention des gestes vulnérants éventuels par traitement hémostatique. L'hémoGramme et le bilan martial, le nombre de plaquettes et la recherche d'allo-anticorps anti-HLA, d'iso-anticorps anti- $\alpha_{IIb}\beta_3$ ou anti-GPIb-IX doivent être surveillés au moins une fois par trimestre (une fois par mois pendant le dernier trimestre). Il faut également *s'efforcer de prévenir le risque traumatique* et l'arrêt de travail précoce est préconisé, pour *limiter le risque de menace d'accouchement prématuré et de contractions potentiellement délétères* en cas de thrombopénie fœtale

Au premier trimestre

Des métrorragies de faible abondance, essentiellement provoquées par des traumatismes ou anomalies locales ont été décrites; le risque de fausse couche spontanée ou de perte fœtale ne semble pas supérieur à la normale, du moins dans les cas de TG et de BSS décrits [4, 5].

Les hémorragies cutanéomuqueuses antérieures à la grossesse persistent (dans 50 % des cas de TG [5]) et peuvent nécessiter des traitements hémostatiques spécifiques.

En pré- et per partum

Du fait des risques d'hématome local, la péridurale est contre-indiquée dans les cas de thrombopathie sévère et/ou quand le TO n'est pas corrigé. À discuter dans les autres cas en fonction des antécédents cliniques et de la correction éventuelle des anomalies de l'hémostase avant l'accouchement [9]. Dans tous les cas de TC connue en préconceptionnel, il est important d'avertir la patiente de la CI à la péridurale et de l'informer des alternatives, incluant la sophrologie, le yoga, la relaxation dans son sens large, éventuellement associées aux morphiniques à doses autocontrôlées par la patiente elle-même.

Le choix de la voie d'accouchement doit être fait sur des raisons obstétricales, en privilégiant les procédures non associées à un risque accru de PPH et le moins traumatiques possibles pour la mère et pour l'enfant à risque. Dans tous les cas, il faudra limiter les extractions instrumentales par forceps et par spatule pour limiter les plaies vaginales. S'il existe un risque hémorragique pour l'enfant, l'extraction par ventouse est contre-indiquée, de même que le prélèvement au scalp pendant le travail pour la mesure du PH ou des lactates.

Le déclenchement de l'accouchement permet de programmer celui-ci dans des conditions optimales de sécurité et de respect du protocole établi. Il présente cependant l'inconvénient d'être plus douloureux et si l'anesthésie péridurale est contre-indiquée, sa réalisation est souvent difficile, mais réalisable si les techniques alternatives sont bien maîtrisées.

Hémorragies du post-partum (HPP)

Elles sont fréquentes, quel que soit le mode d'accouchement, à la fois primaires et secondaires dans respectivement 34 % et 24 % des cas de TG, 33 et 40 % des cas de BSS, pouvant durer de 1 à 2 semaines à 6–8 semaines selon les séries [4, 5]. La surveillance clinique et les traitements hémostatiques éventuels doivent donc être assurés au-delà des 8 jours du post partum, en se guidant

sur l'efficacité biologique et clinique des traitements. Un paramètre prédictif de la sévérité des HPP pourrait être la sévérité du phénotype clinique avant la grossesse [10]. Dans la série de cas de BSS recensés, deux hystérectomies d'hémotase ont été effectuées (respectivement en 1984 et 1999), chez des femmes qui n'avaient pas reçu de plaquettes [5].

Les grossesses des femmes porteuses de pseudo-VWD sont marquées par une aggravation de la thrombopénie avec, dans les rares cas décrits, la correction spontanée de l'activité du VWF suffisante pour préparer à l'accouchement (respectivement >40 % pour une voie basse et >50 % pour une césarienne) dispensant alors de la perfusion de concentrés en VWF. En revanche, la transfusion de plaquettes doit être systématique, pour préparer à l'accouchement et prévenir les HPP [2].

Malgré l'hétérogénéité de la prise en charge des femmes porteuses de TC, et l'insuffisance des traitements dans certains cas décrits anciennement, aucun décès maternel n'a été rapporté.

En cas de thrombopathie méconnue, c'est la HPP qui fait encore trop souvent découvrir le diagnostic. Une hémorragie importante liée à la pathologie constitutionnelle peut de plus se compliquer de troubles de la coagulation associés classiquement aux HPP qu'il importe de diagnostiquer précocement et de traiter.

L'instauration précoce d'un traitement par les agonistes de la GnRh chez les femmes n'allaitant pas, pourrait permettre d'éviter ou de limiter le risque de HPP secondaire, bien que ceci n'ait pas été totalement démontré.

Outils hémostatiques

Leur utilisation sera adaptée à chaque cas, isolément ou en association.

Concentrés plaquettaires

C'est la seule thérapeutique permettant de corriger biologiquement la TC, en l'absence d'iso-ou d'allo-anticorps. Dans les formes sévères, un traitement préventif sera instauré par transfusion systématique de 1 à 2 concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) idéalement HLA compatibles ($0,5 \times 10^{11}$ pl/7 à 10 kg du poids de début

de grossesse) dès le début du travail, renouvelé en post-partum en se guidant sur l'évolution biologique et clinique. Outre les risques de transmission bactérienne, virale ou d'agents transmissibles non conventionnels, la perfusion de plaquettes comporte un risque majeur d'allo- ou d'iso-immunisation anti-plaquettaire qui impose d'en limiter les indications aux TC les plus sévères ou en cas d'hémorragie résistante aux autres traitements.

DDAVP

C'est un agoniste du récepteur de la vasopressine de type 2. Utilisée à la dose de 0,3 µg/kg de poids d'avant la grossesse, diluée dans 30 mL et perfusée par voie IV en 30 minutes, elle agit en libérant le VWF des cellules endothéliales et en augmentant la capacité procoagulante des plaquettes [11]. Son efficacité varie d'un malade à l'autre et devrait être testée avant la grossesse pour en définir au mieux les indications. Elle a été utilisée avec succès pour préparer à des procédures vulnérantes du 1^{er} et du début du 2^e trimestre et en pré-partum dans des cas d'anomalies modérées [12]. Son efficacité dure de 7 à 12 heures. Une restriction hydrique (< 750 mL) doit être observée dans les 24 heures suivant la perfusion pour éviter la survenue d'une hyponatrémie sévère. De ce fait, il est recommandé de ne pas dépasser 2 injections/j et de limiter la durée du traitement, dont l'efficacité diminue du reste avec le nombre de perfusions.

Antifibrinolytiques

C'est essentiellement l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotoff®), qui bloque la capacité fibrinolytique augmentée physiologiquement en post-partum immédiat. Son innocuité a été démontrée aux doses classiquement utilisées dans les HPP [13]. Cette thérapeutique est utilisée couramment chez les femmes atteintes de TC hors grossesse, pour le traitement des ménorragies par exemple. Étant donné le risque thrombo-embolique théoriquement associé au traitement, la posologie doit être réduite à 3 à 4 g/j en 3 à 4 prises et son emploi prolongé n'est pas recommandé, ce d'autant qu'il est souvent mal toléré au plan digestif : nausées, diarrhée [7, 14].

Facteur VII recombinaut ou rFVIIa (Novoseven®)

Son efficacité a été démontrée pour la prévention des gestes chirurgicaux ou en obstétrique chez les malades atteints de TC. Les modalités de prescriptions ont été proposées au regard d'études pour la plupart rétrospectives, non randomisées [15]. Des perfusions de rFVIIa pourraient être un outil précieux en première intention pour prévenir le risque de survenue d'allo- ou d'iso-anticorps, en particulier en prévention des gestes vulnérants ou en traitement des hémorragies survenant pendant la grossesse. Toutefois, les indications sont limitées par l'AMM en Europe aux cas de TG avec iso-anticorps anti- $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$, et/ou allo-anticorps anti-HLA et avec absence de réponse présente ou antérieure aux transfusions de plaquettes. De plus, du fait du risque de thrombose associé, en particulier lors des traitements prolongés requis en cas de prévention de HPP, les indications doivent être soigneusement pesées.

Prise en charge du fœtus/nouveau-né

La ponction de sang fœtal est contre-indiquée dans tous les cas, du fait des risques de saignement du cordon associés.

L'enfant doit être prélevé pour une numération de plaquettes et éventuellement un diagnostic génétique précis, idéalement au cordon ombilical, ou à défaut par prélèvement veineux effectué le plus tôt possible, de toutes façons avant la sortie de la maternité, par un personnel entraîné, suivi d'une compression prolongée et éventuellement de la pose d'un pansement compressif.

Le risque hémorragique (HIC) est majeur :

- en cas de thrombopénie sévère liée à la pathologie autosomale dominante de la mère (pseudo-VWD);
- en cas de transmission d'une pathologie autosomale récessive de la mère, si le père est hétérozygote pour la tare;
- chez les femmes atteintes de TG ou de BSS avec iso-anticorps contre la GP-IbIX ou $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ présentes chez le fœtus (héritées du père).

Les iso-anticorps maternels peuvent alors induire des thrombopénies néonatales sévères avec HIC pouvant survenir pendant la grossesse.

Le taux d'iso-immunisation est de 6/22 dans la série de 30 grossesses (18 femmes) de BSS colligés [4] dont deux saignements fatals dus respectivement à une hémorragie digestive antenatale et une HIC à H6. Dans la population de TG de type 1 dues à la « mutation gitane » le taux d'iso-immunisation est de 81 % [16], mais il est difficile d'en chiffrer précisément l'incidence dans les 40 cas de grossesses (35 femmes) colligés [5]. Elle est en tous cas associée à 2 cas de décès par HIC respectivement à 24 et 31 semaines de grossesse, dont 1 avec thrombopénie et 1 cas de céphalhématome avec hémorragie conjonctivale. On note également un autre cas de décès par HIC où seuls des anticorps anti-HLA avaient été retrouvés.

Dans ces cas d'atteinte sévère et/ou de thrombopénie transitoire, une imagerie doit être réalisée précocement à la recherche d'une HIC ou d'un hématome sous capsulaire du foie. Le seul traitement autorisé en période néonatale est la transfusion de concentrés plaquettaires CMV négatifs. Il sera entrepris en cas de thrombopénie $< 30.10^9/L$ ou de signes hémorragiques.

En conclusion

Les grossesses des thrombopathies constitutionnelles sont associées à des problèmes hémorragiques essentiellement du post-partum. Malgré le risque élevé de HPP, la dernière hystérectomie d'hémostase décrite remonte à 1999 et on ne déplore aucun décès maternel. La prise en charge des grossesses porteuses de TC doit être spécialisée, individualisée et pluridisciplinaire : elle repose sur une identification précise des phénotypes biologique et clinique, éventuellement du génotype et sur une surveillance rapprochée des anomalies biologiques et cliniques au cours de la grossesse. Les nombreux progrès liés à l'utilisation d'outils perfectionnés pour le diagnostic, l'accès à de nouveaux traitements, le regroupement des pathologies dans des centres de référence au niveau national ont d'ores et déjà amorcé des améliorations dans la prise en charge qui devraient se poursuivre dans les années à venir.

Références

- [1] Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PWW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135 : 603–33.
- [2] O'Connor D, Lester W, Willoughby S, Wilde JT. Pregnancies in platelet-type VWD. A case series. *Thromb Haemost* 2011; 9(106) : 386–7.
- [3] Nurden A, Nurden P. Advances in understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost* 2011; 9(suppl 1) : 76–91.
- [4] Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EGD, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy : a systematic review. *Haemophilia* 2010; 16 : 584–91.
- [5] Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann Thrombasthenia. *Haemophilia* 2011; 17 : 1–12.
- [6] Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, De Candia E, Mariani G, Molinari G, et al. Management of bleeding and invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia : guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124 : e13–8.
- [7] Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia* 2012; 18(suppl 4) : 161–5.
- [8] Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011; 17(suppl1) : 20–30.
- [9] Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2009; 101 : 1104–11.
- [10] Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N et al. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica* (in press).
- [11] Colucci G, Stutz M, Rochat S, Conte T, Pavicic M, Reusser M, et al. The effect of desmopressin on platelet function : a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood* 2014; 123 : 1905–16.
- [12] Trigg D, Peitsidis P, Stergiotou I, Kadir RA. A systematic review : The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012; 18 : 25–33.
- [13] Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post-partum haemorrhage : a systematic Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9 : 29.
- [14] Kadir RA, Davies J. Haemostatic disorders in women. *J Thromb Haemost* 2013; 11(suppl 1) : 170–9.
- [15] Poon MC. The evidence for the use of recombinant human activated factor VII in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders. *Transfus Med Rev* 2007; 21 : 223–36.
- [16] Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT. Natural history of platelet antibody formation against $\alpha IIb\beta 3$ in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients *haemophilia*; 2012, 18 e201–9.

11.6. Thrombopénie et grossesse

Conduite pratique

B. Godeau, L. Mandelbrot

Points clés

- La thrombopénie est fréquente au cours de la grossesse.
- Il s'agit le plus souvent d'une thrombopénie gestationnelle sans réel caractère pathologique, qui habituellement est modérée et survient en fin de grossesse.
- Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) peut être connu ou être découvert au cours de la grossesse, posant alors le diagnostic différentiel avec la thrombopénie gestationnelle.
- Le PTI entraîne un risque de thrombopénie néonatale, mais les complications hémorragiques graves sont rares, chez la mère comme chez l'enfant. Il faut donc veiller à éviter toute escalade thérapeutique inutile et potentiellement délétère.
- Dans les formes sévères de PTI, les corticoïdes et perfusions d'immunoglobulines intraveineuses peuvent réduire le risque hémorragique maternel. Une corticothérapie de fin de grossesse peut être discutée pour maintenir le taux de plaquettes > 80 G/L permettant à la femme de bénéficier d'une analgésie périmédullaire.
- Certaines étiologies sont beaucoup plus graves, où la thrombopénie est associée à d'autres signes : pré-éclampsie, HELLP syndrome (hémolyse, thrombopénie, cytolysé hépatique) et microangiopathies thrombotiques.

La découverte d'une thrombopénie définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L concerne environ 10 % des grossesses. Lorsque la thrombopénie est modérée (supérieure à 100 G/L), aucune enquête diagnostique n'est utile, mais une surveillance rapprochée du chiffre de plaquettes est nécessaire. Lorsque la thrombopénie est plus marquée, il peut s'agir d'une thrombopénie gestationnelle sans réel caractère pathologique, d'un PTI qui peut apparaître au cours de la grossesse ou de complications plus graves en rapport avec une microangiopathie ou une pré-éclampsie dont la thrombopénie n'est

qu'un des éléments du tableau [1]. Nous insisterons ici surtout la prise en charge du PTI.

Le taux de plaquettes peut être sous-estimé du fait d'agrégats plaquettaires sur EDTA, par conséquent il peut être utile de contrôler le taux une fois sur un tube citraté, en sachant que d'une part cette méthode sous-estime la concentration plaquettaire de 10 % et d'autre part qu'il est inutile de la répéter, la surveillance évolutive d'une thrombopénie devant se faire sur tube EDTA.

Étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse

Les deux étiologies fréquentes sont la thrombopénie gestationnelle simple et la pré-éclampsie qui représentent respectivement près de trois quarts et environ 20 % des thrombopénies observées au cours de la grossesse. Les autres étiologies sont plus rares mais importantes à diagnostiquer en raison de la sévérité du pronostic pour certaines d'entre elles. La thrombopénie de la pré-éclampsie peut être associée ou non au HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet*) complet. Le diagnostic de pré-éclampsie est dans certains cas rendu difficile par l'absence d'HTA et/ou de protéinurie.

Parmi les causes plus rares de thrombopénie, le HELLP syndrome est la principale microangiopathie observée pendant la grossesse, les causes plus rares étant les microangiopathies thrombotiques (MAT) proprement dites, regroupant le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique. Le lupus en poussée et le syndrome des antiphospholipides, qu'il soit isolé ou associé à un lupus, peuvent également s'accompagner d'une thrombopénie et survenir pendant la grossesse ou être aggravés par cette dernière. Ces différentes pathologies s'accompagnent le plus souvent de symptômes cliniques et d'autres anomalies biologiques. De même, la thrombopénie de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) n'est pas au premier plan des signes et symptômes.

Le PTI est la dernière étiologie et est un diagnostic qui ne pourra être retenu qu'après avoir éliminé les étiologies précédentes.

Démarche diagnostique devant une thrombopénie au cours de la grossesse

Après avoir éliminé les causes évidentes de thrombopénie (médicaments, infection virale aiguë, hémopathie), la démarche diagnostique repose en premier lieu sur la chronologie d'apparition de la thrombopénie, le PTI étant à évoquer en priorité au cours du premier trimestre. La présence d'une anémie hémolytique, de troubles de l'hémostase ou d'une atteinte hépatique et l'existence d'une HTA, de signes neurologiques ou d'une atteinte rénale oriente vers une pré-éclampsie ou une microangiopathie thrombotique.

Les principales caractéristiques des thrombopénies observées au cours de la grossesse sont détaillées dans le [tableau 11.4](#) et la démarche diagnostique est résumée sur la [figure 11.8](#).

Thrombopénie gestationnelle

Il s'agit d'une thrombopénie bénigne dépourvue de risque hémorragique pour la mère comme pour le nouveau-né et ne nécessitant aucun traitement. Elle survient au cours du 3^e trimestre de

grossesse et la baisse des plaquettes est modérée avec un chiffre de plaquettes habituellement supérieur à 70 G/L. Elle se corrige en quelques semaines ou plus rarement en quelques mois après l'accouchement, mais récidive fréquemment au cours des grossesses ultérieures. Le diagnostic repose sur l'anamnèse lorsque l'on a la notion d'une thrombopénie modérée survenue au cours d'une grossesse antérieure et se corrigeant spontanément après l'accouchement. Il est donc important de ne pas oublier de contrôler la numération de plaquettes à distance de l'accouchement pour faciliter le diagnostic lors d'une grossesse ultérieure. Elle peut occasionnellement survenir plus tôt au cours de la grossesse et être plus marquée posant alors un problème diagnostique avec un PTI. Dans ce cas, on pourra s'aider des autres marqueurs d'auto-immunité telle que la présence d'anticorps antinucléaires et d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioliipides, anticorps anti-β2-GP1 et anticoagulant circulant lupique) qui s'ils sont présents orientent plutôt vers un PTI. De même, la présence d'anticorps antiplaquettes oriente vers le diagnostic de PTI mais uniquement s'ils sont retrouvés par une technique d'immunocapture qui est la seule technique spécifique. Cette technique n'est réalisée que par des laboratoires spécialisés. Dans les cas difficiles et lorsque la thrombopénie est marquée, un test aux corticoïdes peut se discuter au cas par cas, une réponse franche de la thrombopénie à une courte corticothérapie orientant vers le diagnostic de PTI.

Tableau 11.4. Caractéristiques des différentes thrombopénies pouvant survenir au cours de la grossesse.

Diagnostic	Anémie avec schizocytes	Thrombopénie	CIVD	HTA	Atteinte rénale	Atteinte hépatique	Atteinte neurologique	Pic d'incidence
Pré-éclampsie	+	+	±	+++	+	-	+	3 ^e trimestre
HELLP	++	+++	±	±	+	+++	±	3 ^e trimestre
SHU	++	++	±	±	+++	-	±	Post-partum
PTT	+++	+++	±	±	+	-	+++	2 ^e et 3 ^e trimestres
PTI	Jamais	+++	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	À tous les stades

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée; HELLP : *hemolysis elevated liver enzyme low platelet*; PTI : purpura thrombopénique immunologique; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

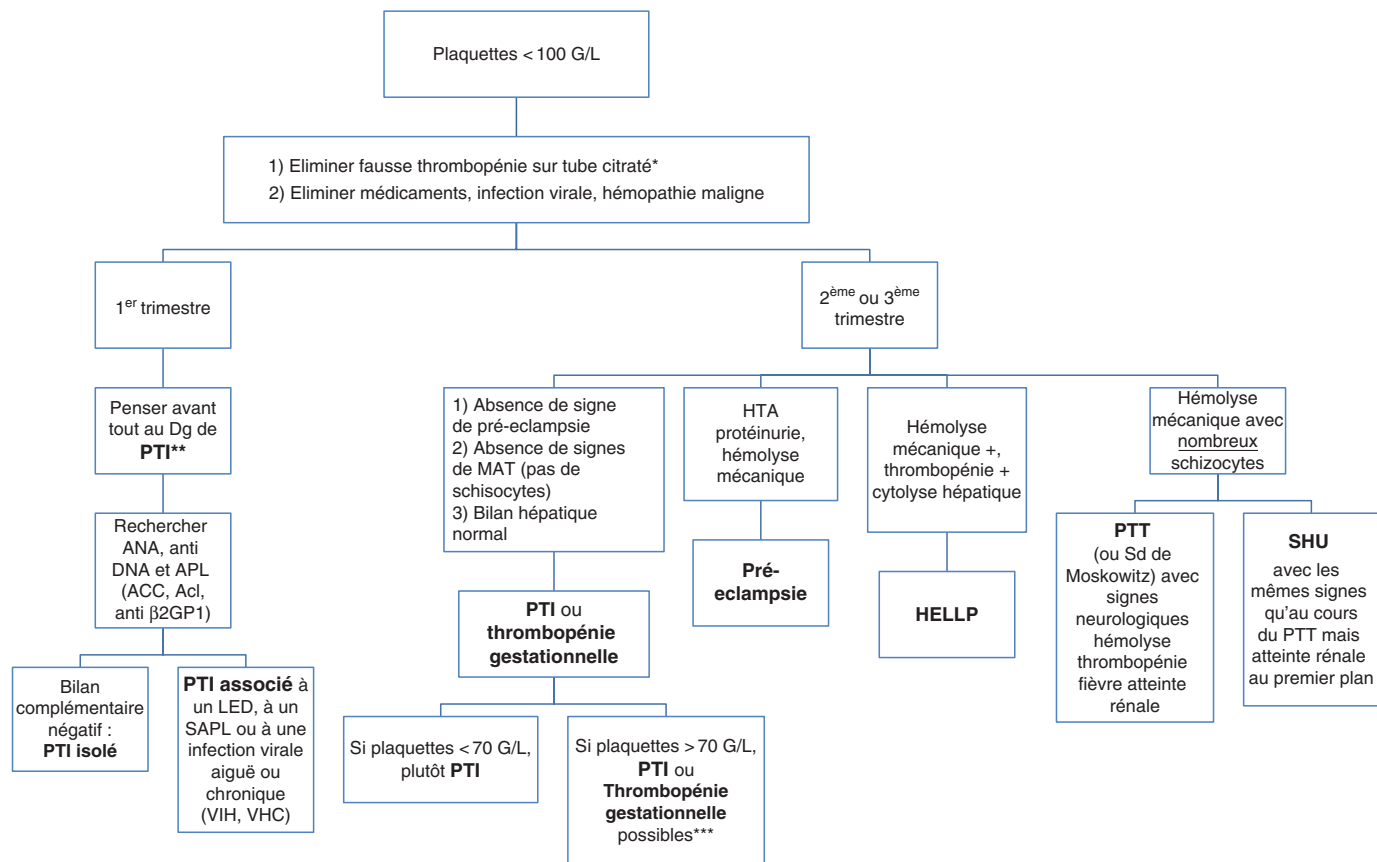


Figure 11.8. Démarche diagnostique devant une thrombopénie au cours de la grossesse.

ACC : anticoagulant circulant lupique; Acl : anticorps anticardiolipide; ANA : anticorps antinucléaires; Antiβ2GP1 : anticorps antiβ2GP1; APL : anticorps antiphospholipides; HELLP : *Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet*; HTA : hypertension artérielle; LED : lupus érythémateux disséminé; MAT : microangiopathie thrombotique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SAPL : syndrome des antiphospholipides; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; SHU : syndrome hémolytique et urémique; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique.

*La recherche d'une fausse thrombopénie sur tube citraté n'est nécessaire que lorsque la thrombopénie est profonde sans aucune manifestation hémorragique.

En présence de signes hémorragiques, cette recherche est inutile.

**En cas de thrombopénie isolée survenant précocement, le diagnostic de PTI est évoqué en priorité dès lors que les autres signes pouvant faire évoquer une pré-éclampsie ou une MAT sont absents.

***Dans ce cas, le diagnostic repose sur l'anamnèse et la recherche d'autres signes de dysimmunité. C'est une des rares situations où la recherche d'anticorps antiplaquettes par les techniques les plus spécifiques (tests d'immunocapture tel que le MAIPA) peut être utile. La présence d'anticorps antiplaquettes est alors en faveur du diagnostic de PTI.

Purpura thrombopénique immunologique

Généralités et modalités du diagnostic

Le PTI est une affection auto-immune orpheline dont la prévalence est d'environ 5 à 6/100 000 habitants avec deux pics d'incidence au cours de la vie : les femmes jeunes entre 15 et 30 ans puis les hommes au-delà de 60 ans. La baisse des plaquettes est liée à la fixation d'un autoanticorps dirigé contre des antigènes présents sur les glycoprotéines plaquettaire qui entraînent la destruction des plaquettes, principalement par les macrophages spléniques. Il existe également une production médullaire inadaptée qui pourrait être liée à une action des autoanticorps au niveau des précurseurs médullaires. La grossesse est parfois un événement aggravant du PTI comme pour d'autres maladies auto-immunes. Le PTI peut également commencer à l'occasion d'une grossesse.

Le PTI peut donc survenir à n'importe quel terme de la grossesse. Il expose à des manifestations hémorragiques qui sont rares lorsque la thrombopénie est supérieure à 30 G/L. Lorsqu'elles surviennent, il s'agit le plus souvent d'un purpura ou d'hématomes qui peuvent toucher la peau ou les muqueuses. Les accidents graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (hémorragie cérébro-méningée, saignement génital ou digestif avec déglobulisation) sont très rares et ne surviennent généralement que lorsque la thrombopénie est inférieure à 10 G/L. Ces accidents graves sont pratiquement toujours précédés par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Une thrombopénie profonde sans aucun signe hémorragique doit bien évidemment être rapidement prise en charge mais n'implique donc pas toujours une escalade thérapeutique, les indications étant surtout conditionnées par l'importance du syndrome hémorragique plus que par le chiffre de plaquettes qui doit toujours être interprété en fonction du contexte clinique.

Au plan biologique, le PTI se traduit par une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, aucun test de laboratoire n'étant suffisamment spécifique pour affirmer le diagnostic, même si

la recherche d'anticorps antiplaquettes par les techniques d'immunocapture telles que le test MAIPA peut orienter le diagnostic dans les cas les plus difficiles. Ce test n'est cependant ni suffisamment sensible ni spécifique pour que l'on puisse conseiller sa réalisation systématique. Il n'y a notamment pas d'anomalie du frottis sanguin qui est l'examen clé du diagnostic en montrant l'absence de schizocytes. L'étude de l'hémostase est normale et élimine la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il n'y a pas d'atteinte rénale et en particulier pas de protéinurie, pas d'HTA et le bilan hépatique est normal. Dans les formes typiques, la réalisation d'un myélogramme par une ponction réalisée habituellement au niveau du sternum est inutile. Cet examen est nécessaire lorsqu'il existe une anomalie des autres lignées sanguines, en cas de présence d'une organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies) ou en cas de thrombopénie ne répondant pas à un traitement par corticoïdes ou par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Lorsqu'il est réalisé, le myélogramme montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.

En cas de PTI, on recherchera une maladie auto-immune associée et en particulier un lupus et un syndrome des antiphospholipides ainsi qu'une infection virale en particulier par le VIH ou l'hépatite C.

La liste des examens utiles devant une thrombopénie survenant au cours de la grossesse est indiquée dans le [tableau 11.5](#).

Risques et conséquences du PTI sur la grossesse

Chez la mère, il existe une aggravation du PTI dans environ 30 % des cas, en particulier à partir du 2^e trimestre [2, 3]. Une thrombopénie sévère inférieure à 30 G/L expose à des complications hémorragiques au moment de la délivrance. En revanche, en dehors de la période de l'accouchement et à chiffre de plaquettes comparable, la grossesse ne majore pas le risque hémorragique chez la mère [4].

Chez le fœtus, il existe des arguments solides qui permettent d'affirmer que le fœtus n'est pas exposé à des hémorragies fœtales, même lorsque la mère est très thrombopénique [4]. Cet élément est important à prendre en compte pour guider les

Tableau 11.5. Examens de première intention devant la découverte d'une thrombopénie < 100 G/L au cours de la grossesse.

Examens indispensables	Examens à discuter en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS plaquettes avec analyse du frottis (recherche de schizocytes) et réticulocytes	Sérologies virales orientées et sérologie VIH et VHC	Temps de saignement
Bilan hépatique	Recherche d'anticorps antiplaquettes par la technique de MAIPA	
Haptoglobine, LDH	Échographie abdominale (splénomégalie ?)	
Recherche protéinurie	Ac antinoyaux, anti-DNA, anti-ECT	
Groupe agglutinines irrégulières	Ac anticardiolipides, anticoagulant circulant lupique, anticorps anti-β2 GP1	
Créatinine	Dosage de TSH	
TP, TCA, fibrinogène	Myélogramme	

indications thérapeutiques qui pendant la grossesse reposent en priorité sur l'état de la mère.

Le nouveau-né : il existe en revanche un risque de thrombopénie néonatale qui survient dans environ de 10 % des cas [3]. Ce risque est d'autant plus élevé que le PTI de la mère est sévère et qu'une thrombopénie néonatale a été observée au cours d'une grossesse antérieure [5]. Cette thrombopénie peut être présente dès la naissance et sera systématiquement recherchée par une numération sur le sang du cordon. Elle peut également survenir de façon retardée de quelques jours et un chiffre de plaquettes normal à la naissance ne dispense pas d'un contrôle du chiffre de plaquettes vers le 5^e jour.

Traitement de la mère pendant la grossesse en dehors de l'accouchement

Comme nous l'avons vu, il n'existe pas de majoration du risque hémorragique chez la mère. Le traitement du PTI reprend donc les grandes lignes du traitement du PTI en dehors de la grossesse [6, 7]. Il existe un consensus pour ne pas proposer de traitement lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à 30 G/L et qu'il n'existe pas de signes hémorragiques. En cas de thrombopénie plus marquée ou lorsqu'il existe des signes hémorragiques, le traitement sera discuté au cas par cas entre l'obstétricien et l'interniste ou l'hématologue en charge de la patiente. Schématiquement, les corticoïdes représentent le traitement de première

ligne mais il faut proscrire toute corticothérapie prolongée source d'effets secondaires potentiellement graves (infection, diabète cortico-induit, risque osseux, etc.). Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent être utilisées au cours de la grossesse mais leur effet est toujours limité à 1 ou 2 semaines et leur prix et leurs potentiels effets secondaires (thrombose, méningite aseptique, risque d'insuffisance rénale) limitent leur indication aux situations où la thrombopénie est profonde et s'accompagne de signes hémorragiques chez une patiente résistant à la corticothérapie. Dans les exceptionnelles formes graves réfractaires à la corticothérapie et aux IgIV, des thérapeutiques d'exception telles que la splénectomie au 2^e trimestre, le recours à l'azathioprine qui est le seul immunosuppresseur autorisé au cours de la grossesse ou le rituximab seront discutés au cas par cas avec une équipe de référence dans le domaine du PTI. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont en revanche contre-indiqués.

Traitement au moment de l'accouchement

Préparation à l'accouchement

Le déclenchement de l'accouchement n'est pas systématique et cette décision sera prise au cas par cas par l'obstétricien. 10 à 15 jours avant le terme prévu et si les plaquettes sont nettement inférieures à 50 G/L, il est souhaitable de commencer une corticothérapie à la posologie de

1 mg/kg/jour en surveillant le chiffre de plaquettes 1 à 2 fois par semaine. Il est en effet souhaitable que la patiente ait un chiffre de plaquettes supérieur à ce seuil pour éviter le risque d'hémorragie de la délivrance. Si la patiente souhaite bénéficier d'une péridurale lors de l'accouchement, l'objectif est de dépasser 75–80 G/L [8]. En cas d'échec des corticoïdes ou d'emblée si la patiente est connue comme étant cortico-résistante, on proposera une cure d'IgIV à la dose de 1 g/kg qui sera administrée 4 à 5 jours avant la date estimée de l'accouchement. Il est parfois nécessaire de refaire une perfusion de 1 g/kg lorsque les plaquettes n'augmentent pas dans les 48 h suivant la perfusion initiale [9]. Il est souhaitable d'associer une corticothérapie par la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j aux IgIV car il a été démontré que cette association est synergique et plus efficace que les IgIV seules [10].

L'accouchement

L'existence d'un PTI n'est pas une indication à la réalisation d'une césarienne. La décision du mode d'accouchement ne repose que sur des considérations obstétricales. Si les traitements par corticoïdes et IgIV n'ont pas permis de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 G/L, on discutera des transfusions de plaquettes à commencer dès le début du travail et à renouveler toutes les 8 heures en fonction de l'évolution du chiffre de plaquettes et d'éventuels signes hémorragiques. L'indication des transfusions de plaquettes est clairement indiquée si le chiffre de plaquettes est inférieur à 30 G/L.

Après l'accouchement

La mère

Dans près de 90 % des cas, la mère retrouve le taux de plaquettes qu'elle avait avant la grossesse dans les 3 mois suivant l'accouchement [3] mais le PTI peut très occasionnellement avoir une évolution sévère et nécessiter une escalade thérapeutique. Une surveillance de l'évolution du PTI de la mère dans les mois suivant l'accouchement est donc souhaitable.

Le nouveau-né

Le risque de thrombopénie est de l'ordre de 10 % au cours de la première semaine. Certains

proposent la réalisation d'une échographie transfontanellaire pour s'assurer de l'absence de saignement lors de la naissance. En cas de thrombopénie entre 20 et 50 G/L, un traitement n'est pas systématique. En cas de plaquettes <20 G/L ou de saignement, il existe un consensus pour traiter par IgIV. On évitera les corticoïdes dont les risques, notamment infectieux, sont majorés chez le nouveau-né. Ce traitement devra parfois être renouvelé car le PTI néonatal qui est lié au transfert passif de l'autoanticorps de la mère à l'enfant guérit toujours, mais parfois seulement après plusieurs mois d'évolution.

L'allaitement

L'allaitement est autorisé.

Suivi de la grossesse

En début de grossesse, une surveillance mensuelle du chiffre de plaquettes est suffisante et la surveillance de la mère sera voisine de celle adoptée en dehors de la grossesse en insistant sur le fait que, dans ce cas, les indications thérapeutiques sont surtout basées sur l'importance des signes hémorragiques plus que sur le chiffre de plaquettes. Au cours du 3^e trimestre, on rapprochera la surveillance du chiffre de plaquettes à un rythme bimensuel puis hebdomadaire au cours du dernier mois.

Avis préconceptionnel

Le PTI ne contre-indique pas la grossesse sauf lorsqu'il existe un PTI sévère réfractaire. En cas de PTI stable, la grossesse pourra être autorisée mais il est néanmoins important de recevoir la patiente et son conjoint dans le cadre d'une consultation dédiée pour leur indiquer que, même en situation de PTI stable, il existe un risque d'observer une aggravation du PTI dans environ un tiers des cas qui nécessitera une intervention thérapeutique, en particulier eu cours des deux derniers trimestres. Le pronostic est cependant bon, les accidents hémorragiques graves étant très rares, aussi bien chez la mère que chez le nouveau-né. [4] De plus, il est nécessaire d'indiquer à la patiente qu'en cas de grossesse, près de 90 % des mères retrouvent dans les 3 mois suivant l'accouchement le même statut évolutif de leur PTI que celui qu'elles présentaient avant la grossesse. Cette consultation est enfin un

moment important pour faire prendre conscience au couple qu'une prise en charge standardisée par une équipe médico-obstétricale habituée à gérer cette situation limite grandement le risque de complication pour la mère et pour l'enfant.

En cas de PTI sévère, il est souhaitable de différer la grossesse. Une splénectomie peut être discutée. Quant aux médicaments, certains traitements utilisés pour les PTI résistants aux corticoïdes ne sont pas autorisés pendant la grossesse et il faudra donc attendre une rémission avant d'arrêter la contraception.

Prises en charge thérapeutique des autres thrombopénies au cours de la grossesse

Elles ne seront que brièvement résumées ici et nous encourageons le lecteur à se référer aux chapitres correspondants. Il s'agit dans tous les cas d'urgences médico-obstétricales avec une mise en jeu du pronostic de la mère et de l'enfant nécessitant le transfert immédiat en milieu spécialisé médico-obstétrical disposant d'une unité de réanimation.

Pré-éclampsie

Le traitement est avant tout obstétrical par l'arrêt de la grossesse. La thrombopénie est un élément pronostique dans l'évolution d'une pré-éclampsie. Les corticoïdes sont utilisés pour la maturation pulmonaire du fœtus. En revanche, les corticoïdes n'ont pas d'efficacité sur la thrombopénie, qui se corrige rapidement après l'accouchement.

HELLP syndrome

Le traitement est également obstétrical et repose sur l'extraction. Comme pour les autres pré-éclampsies, les corticoïdes n'ont pas d'efficacité sur la thrombopénie. Il en est de même pour les IgIV.

Lupus et SAPL

Il n'est pas toujours clair s'il s'agit d'un diagnostic associé à la pré-éclampsie-HELLP ou d'un diagnostic différentiel. La thrombopénie elle-même est volontiers peu profonde, mais la pathologie

sous-jacente entraîne des risques pour la mère, le fœtus et la grossesse. Dans tous les cas de SAPL et/ou un lupus, un avis spécialisé auprès d'une équipe d'internistes est souhaitable. Les anticoagulants doivent être rapidement envisagés si les plaquettes sont > 50 G/L en raison du risque thrombotique de l'anticoagulant circulant lupique. Dans les formes les plus graves associées à une poussée lupique, les corticoïdes peuvent être indiqués [11].

Microangiopathies thrombotiques (PTT et SHU)

Il s'agit d'une urgence nécessitant le transfert sans délai dans une unité de réanimation médico-obstétricale. Les échanges plasmatiques devront être très rapidement commencés en raison de la gravité du pronostic et du risque d'évolution brutalement défavorable et imprévisible, en particulier au cours du PTT. Il n'y a ici pas de bénéfice à une extraction anticipée de l'enfant mais celle-ci peut être discutée en fonction de la gravité de la situation clinique de la mère.

Suivi post-partum

Pour la mère, le suivi dépend évidemment du cadre étiologique, avec une prise en charge spécifique pour les cas de pré-éclampsie, de HELLP ou de MAT. Lorsque la thrombopénie est isolée et découverte pendant la grossesse, il existe un diagnostic différentiel entre un PTI, où la thrombopénie persistera (avec une évolution imprévisible), et la thrombopénie gestationnelle où elle disparaîtra. Il faut donc suivre la numération plaquettaire après la sortie de maternité. Si la thrombopénie est modérée, isolée et asymptomatique, aucune surveillance systématique n'est nécessaire à court terme ; il faut prescrire un contrôle du taux de plaquettes à réaliser avant la visite postnatale à 1 mois et demi.

Pour l'enfant, sauf prématurité ou pathologie intercurrente, le suivi concerne les enfants dont la mère a un PTI certain ou suspecté. Chez ces nouveau-nés, même si le taux de plaquettes à la naissance est normal, il est conseillé de le contrôler dans la première semaine de vie et rester vigilant jusqu'à 10 jours car le nadir peut être retardé.

Références

- [1] Khellaf M, Loustau V, Bierling P, Michel M, Godeau B. Thrombopénie et grossesse. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 446–52.
- [2] Debouverie O, Roblot P, Roy-Péaud F, Boinot C, Pierre F, Pourrat O. Evolution du purpura thrombopénique chronique au cours de la grossesse. A propos de 62 cas. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 426–32.
- [3] Loustau V, Bailly L, Khellaf M, Touboul C, Languille L, Loustau M, et al. Influence de la grossesse sur l'évolution du purpura thrombopénique immunologique : analyse rétrospective de 80 grossesses. *Rev Med Interne* 2012; 33(Suppl 1) : S59.
- [4] Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102 : 4306–11.
- [5] Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1998; 103 : 397–401.
- [6] Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121 : 38–47.
- [7] Godeau B, Michel M. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2010; 89(Suppl 1) : S55–60.
- [8] Société française d'anesthésie et réanimation. Les blocs péri-médullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : Elsevier-SFAR; 2006.
- [9] Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura : results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107 : 716–9.
- [10] Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. French ATIP Study Group- Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura : a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359 : 23–9.
- [11] Pourrat O, Pierre F. Prise en charge d'une thrombopénie au cours de la grossesse. *Rev Med Interne* 2008; 29 : 808–14.

Pathologies thrombo-emboliques

CHAPITRE 12

PLAN DU CHAPITRE

Incidence de la MTEV au cours de la grossesse

Facteurs de risque de thrombose

- Facteurs de risque cliniques
- Facteurs de risque liés à la grossesse
- Facteurs de risque biologiques

Traitements antithrombotiques

Référentiels et recommandations

- Stratification du risque thrombotique en fonction des référentiels
 - Conférence de consensus de l'ANAES (2003)
 - Recommandations de la SFAR (2005)
- Modalités de prévention du risque thrombotique
 - Conférence de consensus de l'ANAES (2003)
 - Recommandations de la SFAR (2005)
- Contention veineuse

Gestion péri-partum de l'accouchement et des anticoagulants

- Risque hémorragique chez la patiente sous traitement antithrombotique
- Fenêtre thérapeutique et risque de récidence thrombotique
- Pharmacocinétique des antithrombotiques et surveillance biologique
- Gestion des antithrombotiques dans le péri-partum

Conclusion

Épidémiologie

Maladie thrombo-embolique veineuse

Diagnostic

- Suspicion clinique de MTEV pendant la grossesse
- Examens paracliniques
- Surveillance du traitement

Traitement en post-partum

- Reprise du traitement

Thrombophilie et thrombose

- Thrombophilies héréditaires et thromboses
- Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et thrombose

Thrombophilies et complications obstétricales

- SAPL et complications obstétricales
- Thrombophilies héréditaires et complications obstétricales

Recherche de thrombophilie

- Chez quelles patientes ?
- Quels tests ?
 - En cas d'antécédent personnel d'EDEV
 - En cas d'antécédent familial d'EDEV sans antécédent personnel
 - En cas de pertes fœtales précoces (3 FCS ou plus avant la 10^e semaine d'aménorrhée)
 - À quel moment faire la recherche de thrombophilie ?
- Comment interpréter les résultats ?
- Conséquences de la présence de thrombophilie
 - Prévention des thromboses veineuses
 - Prévention des complications de la grossesse
- Traitement préventif des pertes fœtales à répétition
- Traitement préventif des pertes fœtales tardives
 - Traitement préventif en cas d'antécédent de PE ou de RCIU

12.1. Prévention du risque thrombo-embolique

F. Bretelle, N. Trillot, A.-S. Ducloy-Bouthors

Points clés

- La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une complication rare mais grave de la grossesse. La prévention du risque thrombotique veineux au cours de la grossesse et du post-partum repose sur le dépistage des patientes à risque.

- La prévention est basée sur le port d'une contention veineuse pour toutes les patientes, plus ou moins des anticoagulants adaptés au niveau de risque de la patiente.

Incidence de la MTEV au cours de la grossesse

Le risque de MTEV au cours de la grossesse est 2 à 5 fois supérieur à celui des femmes de même âge non enceintes. Il augmente en présence de facteurs de risque associés tels que les antécédents médicaux ou le mode d'accouchement et dans le post-partum [1, 2]. Il persiste pendant 6 semaines et même 3 mois après l'accouchement [2, 3, 4]. La MTEV est à l'origine de 5 à 10 décès par an en France [5].

Facteurs de risque de thrombose

La MTEV est multifactorielle et multigénique. Les facteurs de risque sont cliniques et/ou biologiques encore appelés « thrombophilies ». D'autres sont propres à la grossesse et au post-partum.

Facteurs de risque cliniques

Un antécédent thrombotique personnel est un facteur de risque de récurrence (risque relatif de 3,5 à 7,5) [6, 7]. L'existence d'un antécédent thrombotique familial chez un collatéral du 1^{er} degré augmente le risque thrombotique, ainsi que l'âge, l'obésité, l'immobilisation et dans une moindre mesure le tabac [8–12].

Facteurs de risque liés à la grossesse

Les grossesses multiples, l'aide médicale à la procréation, la pré-éclampsie et les retards de croissance intra-utérins, l'accouchement avant 36 semaines de grossesse, la césarienne en particulier en situation d'urgence, l'hémorragie du post-partum > 1 litre, la chirurgie du post-partum, l'infection augmentent le risque de thrombose [10, 12–18].

Facteurs de risque biologiques

Le dépistage, la prévalence, l'impact et la prise en charge des facteurs de risque biologique acquis (syndrome des antiphospholipides) ou constitutionnels au cours de la grossesse et du post-partum

font l'objet d'un autre chapitre. Les facteurs de risque biologiques constitutionnels dépistés sont les déficits en antithrombine, protéine C ou S ou mutations du facteur V (FV Leiden, FVL) ou du facteur II (PTG20210A) [19].

Traitements antithrombotiques

Il est recommandé privilégier les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) à l'héparine non fractionnée (HNF) [13, 14, 20, 21]. En France, seule l'énoxaparine (Lovenox®) et la dalteparine (Fragmine®) disposent d'une autorisation pour les 2^e et 3^e trimestres. Compte tenu des données rapportées, la prescription de tinzaparine (Innohep®) est possible aux cours des 3 trimestres [22]. En dehors des femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique, il est recommandé de remplacer les AVK par les HBPM compte tenu du risque d'embryopathie entre la 6^e et la 12^e semaine de grossesse et du risque d'hémorragie pour le fœtus en fin de grossesse. La fluindione (Previscan®) est contre-indiquée au cours de l'allaitement. Le recours au danaparoïde sodique (Orgaran®) peut être envisagé dans les rares situations de thrombopénie induite à l'héparine ou d'antécédents. La prescription du fondaparinux (Arixtra®) ne sera envisagée qu'exceptionnellement lorsque le recours à l'HNF, aux HBPM et au danaparoïde sodique n'est pas possible. La prescription de nouveaux anticoagulants oraux antiIIa (dabigatran, Pradaxa®) ou antiXa (rivaroxaban, Xarelto® ou apixaban, Eliquis®) est contre-indiquée [14].

La surveillance du temps de céphaline activée (TCA) est indispensable sous HNF. Dans certaines situations comme le SAPL, le TCA ne permet pas la surveillance de l'HNF. La surveillance de l'activité anti-Xa est alors indispensable. La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée sous HBPM hors insuffisance rénale modérée ou poids extrêmes. Cependant cette activité est modifiée au cours de la grossesse [23] et sa surveillance peut être proposée dans certaines situations en particulier lorsque l'HBPM est prescrite à posologie curative. La prescription des HBPM est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Référentiels et recommandations

Plusieurs référentiels ont été établis par les sociétés savantes pour identifier les femmes à risque (recommandations françaises de l'ANAES 2003 et de la SFAR 2005) et des recommandations internationales dont anglaise (RCOG 2009) et nord américaine (ACCP 2012) [13, 14, 20, 21]. Pour tendre vers une évaluation plus individuelle, plusieurs auteurs ont proposé des scores [24–29].

Stratification du risque thrombotique en fonction des référentiels

Conférence de consensus de l'ANAES (2003) [20]

Quatre niveaux de risque sont définis en fonction de l'existence ou non d'un antécédent (ATCD) thrombotique veineux, de ses caractéristiques cliniques, de l'existence d'un ATCD familial, de la présence de facteurs de risque additionnels liés ou non à la grossesse (tableau 12.1) :

- risque majeur = ATCD de MTEV qui justifie du maintien d'une anticoagulation en rapport avec

une thrombophilie, existence d'un déficit en AT symptomatique ou d'un SAPL ;

- risque élevé = ATCD de MTEV sans facteur déclenchant associé à la présence ou non d'un facteur de risque biologique ou ATCD familial associé aux facteurs de risque biologique suivants : déficit en PC, PS, un FVL ou une mutation du facteur II homozygote ou une anomalie combinée ;
- risque modéré = ATCD de MTEV avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque ou ATCD familial associé à un FVL ou une mutation du facteur II hétérozygote ou présence de facteurs de risque liés ou non à la grossesse : césarienne, âge > 35 ans, obésité, multiparité, alitement, pré-éclampsie, ou pathologie associée à un risque de thrombose (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.) ;
- risque faible = âge < 35 ans et absence de facteur de risque associé.

Recommandations de la SFAR (2005) [21]

Quatre niveaux de risque restent définis avec des différences concernant, par exemple, les ATCD de MTEV survenus lors d'une précédente grossesse

Tableau 12.1. Catégories de risque de MTEV maternelle (ANAES 2003) [20].

Risque majeur
MTEV traitée par AVK avant la grossesse pour une MTEV en rapport avec une thrombophilie, déficit en AT symptomatique, SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé
– Antécédent de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque
– Facteurs de risque biologiques asymptomatiques dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : statut hétérozygote pour le déficit en PC ou en PS, statut homozygote pour le facteur V Leiden, statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II, anomalies combinées
Risque modéré
– Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque
– Facteurs de risque biologiques asymptomatiques dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : statut hétérozygote pour le facteur V Leiden, statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II
– Facteurs de risque tirés de la clinique : césarienne (en urgence), âge > 35ans, 1 ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA, multiparité 4, pré-éclampsie, alitement prolongé, etc.), maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection)
Risque faible
Âge < 35 ans sans autre facteur de risque associé

ou sous contraception œstroprogestative qui justifient d'une prévention de type risque élevé et non plus modéré et les ATCD familiaux associés aux facteurs de risque biologiques « sévères » pour lesquelles une prévention de type risque modéré est proposée.

Modalités de prévention du risque thrombotique

Selon le niveau de risque, les schémas recommandés sont curatifs, intermédiaires ou préventif. Au regard des données disponibles lors de leur publication, des différences sont notées.

Conférence de consensus de l'ANAES (2003) [20]

- Risque majeur = héparinothérapie à posologie curatrice par HNF au cours du 1^{er} trimestre puis par HBPM au cours des 2^e et 3^e trimestres puis par AVK pendant 3 mois dans le post-partum.
- Risque élevé = héparinothérapie préventive (4000 à 5000 U/24 h d'HBPM) dans le 3^e trimestre ou plus précocement en présence de facteurs additionnels et 6 à 8 semaines dans le post-partum.
- Risque modéré = héparinothérapie préventive (4000 à 5000 U/24 h d'HBPM) 6 à 8 semaines dans le post-partum.

Recommandations de la SFAR (2005) [21]

Les schémas proposés sont identiques à la conférence de consensus de l'ANAES mais il est proposé de considérer une majoration de l'héparinothérapie préventive de 4000 à 5000 UI d'HBPM par 12 heures et non par 24 heures lorsque le risque est élevé. Plusieurs auteurs ont en effet rapportés des récides thrombotiques sous HBPM préventif [30, 31, 32].

Contention veineuse

L'intérêt du port d'une contention veineuse est recommandée. Dans tous les cas, une contention élastique doit être utilisée pendant toute la gros-

sesse : classe II ou classe III s'il existe des antécédents thrombotiques.

Gestion péri-partum de l'accouchement et des anticoagulants

Chez une patiente sous traitement antithrombotique, la période péri-partum expose à la fois au risque hémorragique et au risque thrombotique. Le risque hémorragique est décliné sur le versant obstétrical : l'accouchement et sa complication l'hémorragie du post-partum (HPP) et sur le versant anesthésique par le risque d'hématome intrarachidien compressif.

Risque hémorragique chez la patiente sous traitement antithrombotique

Le traitement antithrombotique majore le risque hémorragique sans influence du délai entre l'accouchement et l'arrêt des HBPM [33, 34, 35] sans excès d'événements hémorragiques majeurs [36, 37]. Le risque d'hématome intrarachidien compressif compliquant une anesthésie locorégionale périmédullaire chez une patiente enceinte sous traitement anticoagulant n'est pas connu de façon précise [38, 39]. Son incidence rapportée dans la littérature semble faible en obstétrique [38–41]. Les recommandations d'experts des sociétés savantes d'anesthésie incitent à la prudence et au respect des délais de fenêtre thérapeutique nécessaires à la réalisation des gestes d'ALR [14, 38, 40, 42, 43].

Fenêtre thérapeutique et risque de récide thrombotique

L'efficacité de la thromboprophylaxie est suggérée par la réduction du risque de mort maternelle par MTEV [44]. L'arrêt du traitement antithrombotique expose au risque de récide chez les patientes à risque majeur ou élevé [44] et doit être évalué en équipe souvent au cas par cas dans la période péri-partum.

Tableau 12.2. Recommandations de pratique clinique pour l'ALR périmédullaire, d'après Nathan N (RPC, SFAR 2006) et Horlocker et al., 2010 [40, 42].

Délais de réalisation chez les patients sous traitement antithrombotique
Une anesthésie péridurale peut être réalisée : – après délai de 12 heures suivant une dose prophylactique d'HNF par voie sous-cutanée. En cas de délai inférieur, la normalité du TCA doit être vérifiée – après un délai de 12 heures au moins suivant une dose sous-cutanée prophylactique d'HBPM ≤ 100 UI/kg – après un délai de 24 heures au moins suivant une dose sous-cutanée curative d'HBPM > 100 UI/kg
Selon une balance bénéfique - risque
– Si l'arrêt des HBPM expose le patient à un risque vital d'accident aigu thrombotique, l'anesthésie générale est le plus souvent préférée – Si l'anesthésie locorégionale périmédullaire comporte un bénéfice en termes de morbidité ou de qualité, en obstétrique ou en cas de contre-indication à l'anesthésie générale, l'arrêt des HBPM peut être discutée
Précautions chez les patients après arrêt des HBPM
– Vérifier l'absence d'anomalie constitutionnelle de l'hémostase ou de traitement interférant avec l'hémostase – Faire réaliser le geste par un médecin expérimenté – Préférer l'approche médiane à l'approche latérale – Préférer la rachianesthésie en ponction unique – Surveillance neurologique postopératoire rigoureuse – Pas d'anesthésiques locaux pour l'analgésie postopératoire pour ne pas masquer des signes déficitaires moteurs

Pharmacocinétique des antithrombotiques et surveillance biologique

La pharmacocinétique des antivitamines K et de l'héparine non fractionnée ne semble pas modifiée en fin de grossesse alors que l'activité antiXa est diminuée sous HBPM [23, 45, 46]. Le délai de récupération d'une fonction hémostatique normale est estimé à 2,5 demi-vies. Il est de 4 à 6 heures pour l'HNF par voie IV, de 12 à 15 heures par voie sous-cutanée et de 12 à 24 heures pour les HBPM. L'HNF est surveillée par le TCA et l'activité anti-Xa. L'activité anti-Xa peut être déterminée sous HBPM.

Gestion des antithrombotiques dans le péri-partum

Les recommandations d'experts en anesthésie obstétricale définissent les règles générales de la prise en charge de la patiente sous traitement antithrombotique [40, 42] (tableau 12.2).

Pour les patientes à risque thrombotique majeur ou élevé, le fractionnement de la posologie d'HBPM ou son relais par HNF IV peut être envisagé. La décision de suspendre l'administration des traitements pour déclencher l'accouchement dépend des délais estimés entre le début du déclenchement et le moment de la reprise du traitement après l'accouchement.

Conclusion

La prévention du risque thrombotique au cours de la grossesse, du péri-partum et du postpartum repose sur la détection des facteurs de risque individuels. Les modalités de prévention reposent sur les HBPM dont la date d'initiation et le schéma posologique (préventif, intermédiaire ou curatif) est à adapter au niveau de risque. La balance risque-bénéfice doit être régulièrement réévaluée au cours de la grossesse, plus particulièrement dans le péri-partum et dans le post-partum. Elles impliquent une discussion multidisciplinaire, une information des patientes sur les risques et bénéfices de l'attitude proposée.

Références

- [1] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest; 2008. p. 844S–6S, 6 Suppl.
- [2] Middeldorp S. Thrombosis in women : what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 1) : 180–91.
- [3] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects : risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 632–7.
- [4] Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1307–15.
- [5] Rapport du Comité National d'experts sur la Mortalité Maternelle 2007–2009. Les Morts Maternelles en France. Inserm U953. Unité de recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, 2012 Paris. <http://presse-inserm.fr/mortalite-maternelle-diminution-de-la-mortalite-par-hemorragies/10335>
- [6] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100 : 1060–2.
- [7] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135 : 386–91.
- [8] Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169 : 610–5.
- [9] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism : a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011; 124 : 1012–20.
- [10] James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period : incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 : 1311–5.
- [11] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 : 233.
- [12] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis : a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 905–12.
- [13] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, Green-top Guideline No. 37a. RCOG 2009; . Green-top Guideline No. 37a, www.rcog.org.uk.
- [14] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl) : e691S–736S.
- [15] Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy : a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 595–9.
- [16] Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium : incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108 : 56–60.
- [17] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis : Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy : a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132 : 171–96.
- [18] Knight M. UKOSS. Antenatal pulmonary embolism : risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008; 115 : 453–61.
- [19] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease : a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009; 33 : 156–203.
- [20] Conférence de consensus ANAES : thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. : Portail de la Haute Autorité de Santé; 2003. <http://www.has.fr>.
- [21] Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale, RPC sous l'égide de la SFAR publiées en 2005. <http://www.sfar.org>.
- [22] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. <http://www.lecrat.org>.
- [23] Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 : 370–7.
- [24] Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1073–5.

- [25] Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 : 412–6.
- [26] Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J, et al. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90 : 203.
- [27] Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al. ETHIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98 : 1237–45.
- [28] Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009; 23 : 143–7.
- [29] Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet MN, Decousus H, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010; 126 : 88–92.
- [30] Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108 : 1134–40.
- [31] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 949–54.
- [32] van Lennep JE Roeters, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum : is it effective? *J Thromb Haemost* 2011; 9 : 473–80.
- [33] Knol HM, Schultinge L, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJHM, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 2012; 130 : 334–8.
- [34] Chan N, Merriman E, Hyder S, Woulfe T, Tran H, Chunilal S. How do we manage venous thromboembolism in pregnancy? A retrospective review of the practice of diagnosing and managing pregnancy-related venous thromboembolism at two major hospitals in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2012; 42 : 1104–12.
- [35] Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97 : 186–90.
- [36] Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, Ulander VM. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy : a retrospective controlled cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163 : 154–9.
- [37] Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy : a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 270–81.
- [38] Horlocker T, Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States : it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. *Anesth Analg* 2013; 116 : 1195–7.
- [39] Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, Kheterpal S, Abbey KR, Argalious M, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization : a report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg* 2013; 116 : 1380–5.
- [40] Nathan N. Recommandations pour la pratique clinique. Blocs périmédullaires Question 11 Bloc périmédullaire en présence d'une anomalie de l'hémostase. SFAR; 2006. www.SFAR.org.
- [41] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101 : 950–9.
- [42] Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy : American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35 : 64–101.
- [43] Wu P, Poole TC, Pickett JA, Bhat A, Lees CC. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom : evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168 : 7–11.
- [44] Touqmatchi D, Cotzias C, Girling J. Venous thromboprophylaxis in pregnancy : the implications of changing to the 2010 RCOG guidelines. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32 : 743–6.
- [45] Gibson PS, Newell K, Sam DX, Mansoor A, Jiang X, Tang S, et al. Weight-adjusted dosing of tinzaparin in pregnancy. *Thromb Res* 2013; 131 : e71–5.
- [46] Fox NS, Laughon SK, Bender SD, Saltzman DH, Rebarber A. Anti-factor Xa plasma levels in pregnant women receiving low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Obstet Gynecol* 2008; 112 : 884–9.

12.2. Diagnostic et traitement des accidents thrombo-emboliques

B. Joly, H. Keita, E. Peynaud-Debayle, G. Kayem

Points clés

- La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est favorisée par l'état d'hypercoagulabilité associée à la grossesse.
- La survenue d'un événement thromboembolique chez la femme enceinte pose un double dilemme : celui du diagnostic, en raison de la réticence à effectuer des examens complémentaires radiologiques irradiants pour le fœtus mais également pour la mère, et la crainte d'un diagnostic manqué dont l'issue peut être fatale.
- La stratégie diagnostique tout comme la prise en charge thérapeutique de la MTEV sont mal codifiées chez la femme enceinte et sont basées sur des études observationnelles et d'extrapolations d'études excluant les parturientes.

L'objectif de ce texte sera d'apporter une approche pratique pour le diagnostic, la prise en charge et la prévention de la MTEV chez la femme enceinte.

Épidémiologie

L'embolie pulmonaire est une des premières causes de mortalité médicale chez la femme enceinte. Elle représente 5 à 10 décès par an en France, avec une incidence variable selon les études de 0,5 ‰ à 1 ‰ dans la Conférence de consensus [1]. Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est multiplié par 5 pendant la grossesse ou le post-partum chez la femme enceinte par rapport à la population générale [2]. Ce risque est expliqué à la fois par l'état d'hypercoagulabilité croissant observé au cours de la grossesse [3], la stase veineuse (d'origine hormonale) et la compression par l'utérus de la veine cave inférieure et des veines du pelvis. Ceci explique les localisations préférentielles : membre inférieur (MI) gauche ou localisation ilio-fémorale. On sait à présent que le risque

est équivalent pendant toute la grossesse (50 % des thromboses surviennent avant 20 semaines d'aménorrhées) mais il est majeur en post-partum (multiplié par 20 dont 80 % au cours des 3 premières semaines [2, 4].

Maladie thrombo-embolique veineuse

Diagnostic (figures 12.1 et 12.2 : algorithme diagnostique)

Suspicion clinique de MTEV pendant la grossesse

Le diagnostic clinique de la MTEV est déjà en soi difficile à établir en dehors de la grossesse, mais celle-ci le rend encore plus complexe en raison des modifications anatomiques et physiologiques majeures, en particulier au 3^e trimestre. En effet, de nombreux symptômes de MTEV sont présents au cours de la grossesse : dyspnée, tachypnée, tachycardie, douleur et œdème des membres. Cependant, pendant la grossesse, une lombalgie, une douleur au niveau de la fesse, du pli inguinal ou des douleurs abdominales peuvent être en lien avec une thrombose veineuse profonde (TVP) iliaque ou de la veine cave inférieure. Les thromboses veineuses profondes du MI gauche sont rapportés dans plus de 80 % des cas [5], probablement en raison d'une compression par l'utérus gravide de la veine iliaque commune gauche à son croisement avec l'artère iliaque commune droite. De même, toujours pour des éléments de compression mécanique, il est observé une atteinte isolée beaucoup plus fréquente des veines proximales sans atteintes des veines jambières chez la femme enceinte. On décrit ainsi une atteinte limitée à la veine iliaque et/ou fémorale sans atteinte poplitée et jambière dans 64 % des cas [6].

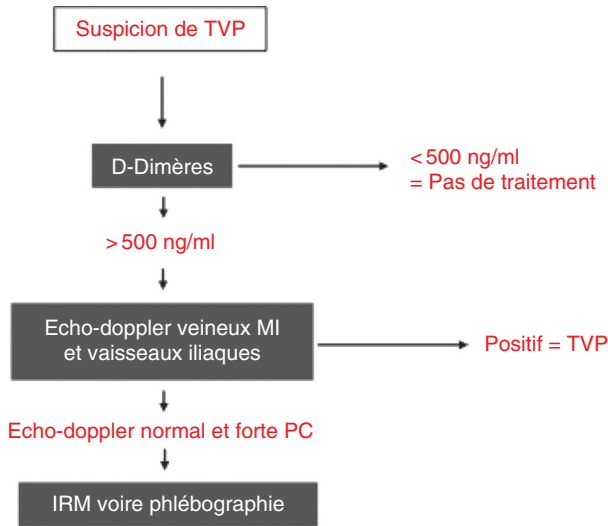


Figure 12.1.

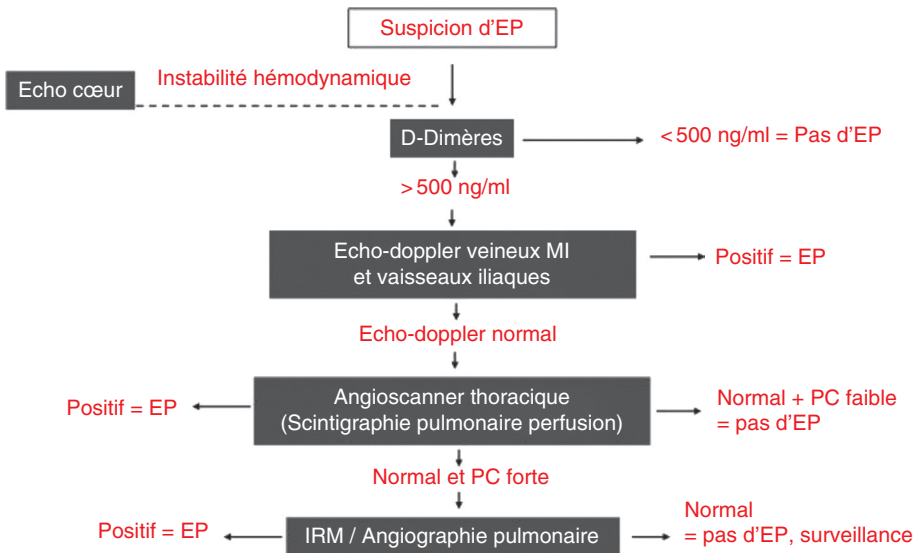


Figure 12.2.

À noter que les scores de probabilité clinique (PC) de MTEV, comme le score de Wells [7], sont inapplicables aux femmes enceintes. En effet, les travaux ayant proposé ces scores ont exclu cette population. Ils n'ont donc été ni dérivés, ni validés dans un collectif de femmes enceintes. De fait, évoquer le diagnostic de MTEV conduit très souvent à engager une démarche d'exploration complémentaire (figure 12.1).

Examens paracliniques

D-dimères

L'augmentation physiologique progressive des D-dimères au cours de la grossesse a comme conséquence une diminution de la spécificité et du rendement diagnostique de ce test. En pratique, pendant la grossesse, la valeur seuil de D-dimères à 500 ng/mL est probablement trop

basse et conduit à de nombreux faux positifs. Si l'on considère, néanmoins que des D-dimères négatifs (<500 ng/mL) chez une patiente avec une probabilité non forte d'embolie pulmonaire (EP) permettent d'exclure le diagnostic et d'éviter une imagerie irradiante, ce test garde alors tout son intérêt, surtout pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

Imagerie

La démarche diagnostique devra tenir compte des risques liés à l'irradiation pour le fœtus mais également pour la mère. Ces risques sont pour le fœtus proportionnels à la dose reçue et inversement proportionnels à l'âge de la grossesse. Bien que la dose d'irradiation critique pour le fœtus humain ne soit pas définie avec certitude, on retiendra que le seuil du risque de tératogénicité est évalué à une irradiation $\geq 100\,000\ \mu\text{Gy}$ et celui du risque de développer un cancer avant l'âge de 20 ans autour de $10\,000\ \mu\text{Gy}$ [9]. Les doses de radiation des différents examens sont très largement en dessous de ces seuils (tableau 12.3).

En première intention, il faut avoir recours à l'échographie doppler veineux des MI afin de dépister une TVP. Cet examen a une bonne performance pendant la grossesse et le post-partum pour exclure le diagnostic de TVP [8].

En raison de la prévalence plus élevée de la TVP iliaque isolée pendant la grossesse, un échodoppler soigneux de l'axe iliaque est souhaitable chez toute patiente enceinte suspecte de TVP et

semble performant pour exclure le diagnostic de TVP iliaque [9]. En cas de doute diagnostique et d'un examen doppler iliaque non contributif, une imagerie par résonance magnétique (IRM) doit être réalisée. Cet examen sensible et spécifique [10] n'expose pas le fœtus aux irradiations et permet par ailleurs le diagnostic de thrombose ovarienne même si cette pathologie survient essentiellement en post-partum.

La découverte d'un thrombus à l'échographie doppler suffit à diagnostiquer l'EP en cas de suspicion clinique sans investigation supplémentaire. Toutefois, s'il est négatif, une imagerie thoracique sera nécessaire.

Deux examens peuvent être pratiqués pour établir le diagnostic d'EP en cas d'absence de thrombose veineuse : l'angioscanner thoracique ou la scintigraphie de ventilation-perfusion pulmonaire. Aucun des deux examens n'a fait la preuve de sa supériorité pendant la grossesse [11–13]. Les avantages et inconvénients de ces deux modalités d'imagerie chez la femme enceinte sont présentés dans le tableau 12.4. En cas de non-diagnostic avec l'une ou l'autre de ces imageries avec une forte probabilité clinique, se discute la réalisation d'une angiographie pulmonaire, technique considérée comme le « gold standard », ou d'une IRM pulmonaire (figure 12.2).

Utilisation d'un traitement anticoagulant à visée thérapeutique

Les traitements anticoagulants : les deux molécules les plus utilisées, dans le traitement curatif de la MTEV chez la femme enceinte, sont la tinzaparine (175 UI/kg une seule injection par jour), lorsque la situation clinique est stable et l'énoxaparine (100 UI/kg deux fois par jour), en particulier lorsque la situation clinique est instable.

Les molécules suivantes ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse : AVK (tératogènes), antithrombines directs (dabigatran), anti-Xa directs (rivaroxaban, apixaban). En cas de thrombopénie immunologique à l'héparine (TIH), le danaparoiide peut être utilisé (par voie intraveineuse ou sous-cutanée). L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée pendant la grossesse mais il a pu être utilisé en présence d'une TIH avec réaction croisée pour le danaparoiide.

Tableau 12.3. Doses d'irradiation fœtale estimées en fonction de l'examen radiologique pratiqué.

Examen	Irradiation estimée en μGy
Radiographie du thorax	1
Scintigraphie de perfusion seule	140–250
Scintigraphie de ventilation seule	280–510
Scanner spiralé	3–131
Angiographie pulmonaire	2 000–3 000
Phlébographie des membres inférieurs	6 000

(D'après Bourjeily G et al., Lancet, 2010.)

Tableau 12.4. Points clés et points faibles de la scintigraphie de ventilation/perfusion (V/Q) et du scanner spiralé pendant la grossesse.

	Scintigraphie V/Q	Scanner spiralé
Points clés	Irradiation maternelle faible Irradiation fœtale faible Utilité diagnostique meilleure qu'en dehors de la grossesse	Grande disponibilité Irradiation fœtale très faible Possibilité d'un diagnostic alternatif
Points faibles	Environ 20 % d'examens non conclusifs Absence de diagnostic alternatif Validation prospective limitée à de petits collectifs pendant la grossesse	Irradiation maternelle plus élevée (mammaire) Risque théorique d'hypothyroïdie néonatale Absence de validation prospective (études en cours) pendant la grossesse

(D'après Robert-Ebadi H et al., Rev Med Suisse, 2011.)

Tableau 12.5. Recommandations de l'AFSSAPS concernant la surveillance du taux de plaquettes.

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical/non traumatique (sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	Systématique	Non systématique
Dosage plaquettaire	– avant traitement ou au plus tard 24 h après début du traitement – puis 2 fois par semaine pendant 1 mois – puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	– avant traitement ou au plus tard 24 h après début du traitement – en cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine

Tableau 12.6. Délai nécessaire d'arrêt du traitement anticoagulant avant une anesthésie péridurale.

Molécule/dosage	Délai nécessaire
HNF intraveineuse	6 heures avant
HBPM préventif/HNF sous-cutanée	12 heures avant
HBPM curatif	24 heures avant

Surveillance du traitement

Avant la mise en place d'un traitement anticoagulant, les bilans suivants doivent être prescrits : numération formule sanguine (NFS), numération plaquettaire, bilan d'hémostase (TP et TCA) et bilan des fonctions hépatique et rénale.

Concernant la surveillance du taux de plaquettes, l'AFSSAPS a émis des recommandations

claires en 2011 ([tableau 12.5](#)). En l'absence de contexte chirurgical ou traumatique, il n'est pas indiqué de surveiller systématiquement le taux de plaquettes.

La surveillance de l'activité anti-Xa avec ajustement de la dose n'est pas recommandée sauf dans certaines situations cliniques particulières : poids extrêmes (<50 kg, 90 kg), insuffisance rénale, thrombose récurrente, thrombophilie sévère.

Il n'est pas indiqué de contrôler à l'échographie la disparition du trombus.

Lors de l'accouchement, le traitement anticoagulant peut le plus souvent être interrompu afin qu'une anesthésie péridurale puisse être mise en place. Le délai après lequel ce geste est autorisé dépend à la fois de la molécule et du dosage utilisés, c'est pourquoi il est souvent souhaitable que l'accouchement soit programmé ([tableau 12.6](#)). L'indication de cette fenêtre thérapeutique et sa durée acceptable doivent être discutés au cas par cas.

Traitement en post-partum

Reprise du traitement

La reprise des HBPM est possible 4 à 6 heures après un accouchement par voie basse et 6 à 12 heures après une césarienne. Si un relais par warfarine est envisagé, il peut débuter le jour de l'accouchement à la dose de 5 mg/jour, associé au traitement par HBPM. Un INR réalisé toutes les 48 heures permettra d'adapter la posologie et d'autoriser l'arrêt du traitement par injection dès que l'INR sera compris entre 2 et 3 pendant deux jours consécutifs. La warfarine ne passe pas dans le lait maternel et autorise la poursuite de l'allaitement.

Quelle que soit l'indication du traitement (préventif ou curatif), il sera poursuivi au minimum 6 semaines en post-partum. La durée du traitement curatif ne pourra pas être inférieure à 3 mois.

Références

- [1] Conférence de consensus française, Thrombophilie et Grossesse; HAS; 2003.
- [2] Greer IA. Thrombosis in pregnancy : updates in diagnosis and management. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012 : 203–7.
- [3] Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost 1984; 52 : 176–82.
- [4] Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. Am J Hematol 2012; 87(Suppl 1) : S63–7.
- [5] Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium : a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999; 54 : 265–71.
- [6] Chan W-S, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. Cmaj Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can 2010; 182 : 657–60.
- [7] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging : management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001; 135 : 98–107.
- [8] Le Gal G, Prins A-M, Righini M, Bohec C, Lacut K, Germain P, et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or post-partum women : a retrospective hospital-based study. Thromb Res 2006; 118 : 691–7.
- [9] Frede TE, Ruthberg BN. Sonographic demonstration of iliac venous thrombosis in the maternity patient. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med 1988; 7 : 33–7.
- [10] Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis : a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. Ann Intern Med 2002; 136 : 89–98.
- [11] Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy : comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 2009; 193 : 1223–7.
- [12] Matthews S. Short communication : imaging pulmonary embolism in pregnancy : what is the most appropriate imaging protocol? Br J Radiol 2006; 79 : 441–4.
- [13] Scarsbrook AF, Gleeson FV. Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy. BMJ 2007; 334 : 418–9.

12.3. Thrombophilie : quel bilan, pour qui, quand et quel traitement ?

F. Bretelle, J. Conard

Points clés

- Il est préférable de faire la recherche de thrombophilie en dehors de la grossesse, de toute contraception hormonale et de tout traitement anticoagulant.

- Les indications de ce bilan et son contenu ont été définis dans des recommandations de juste prescription.

Le terme thrombophilie est apparu pour la première fois dans le titre d'un article qui rapportait le premier cas de déficit familial en antithrombine (AT) associé à des thromboses veineuses [1].

D'autres thrombophilies, c'est-à-dire des facteurs de risque biologiques augmentant le risque de thrombose veineuse ont ensuite été identifiées : déficit en protéine C (PC), protéine S (PS), résistance à la protéine C activée avec mutation facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine ou facteur II. La prévalence des thrombophilies dans la population générale varie selon la thrombophilie et l'origine géographique [2, 3] (tableau 12.7). Ainsi, le déficit congénital en AT est le plus rare des thrombophilies et la mutation FV Leiden hétérozygote est la plus fréquente dans la population caucasienne, cette dernière mutation étant pratiquement absente dans les pays africains et asiatiques.

D'autres modifications biologiques ont été rapportées pour tenter d'expliquer ces thromboses veineuses familiales mais il est parfois dif-

ficile de distinguer anomalies permanentes ou transitoires en l'absence d'anomalie génétique associée (ex. : augmentations du facteur VIII) et des odds-ratios inférieurs à 2,0 laissent supposer un impact faible sur le risque de thrombose [3].

Dans certaines familles où il existe de nombreux antécédents de thrombose, aucune des thrombophilies précédentes n'est détectée : dans ce cas, il peut s'agir d'une anomalie biologique encore inconnue et on parle parfois de thrombophilie clinique. Des anomalies acquises peuvent aussi être associées à une augmentation du risque de thrombose, et en particulier le syndrome des antiphospholipides [4]. C'est la raison pour laquelle on parle de thrombophilie héréditaire ou acquise prédisposant aux thromboses.

Le syndrome des antiphospholipides comportant des thromboses veineuses et artérielles et aussi des complications de la grossesse, ces dernières ont également été recherchées dans les thrombophilies héréditaires.

Tableau 12.7. Thrombophilie et risque d'événement thrombo-embolique veineux (ETE).

	AT	PC	PS	FVL	FII 20210A
				hétérozygote	hétérozygote
Prévalence					
Population générale	0,02–0,17 %	0,14–0,5 %	0,03–1,13 %	3,6–6 %	1,7–3,0 %
Patients avec ETE	1,1 %	3,2 %	2,2 %	21,0 %	6,2 %
Risque relatif de :					
-1^{er} ETE	5–10	4–6,5	1–10	3–5	2–3
-thrombose artérielle	non	non	non	1,3	0,9
-ETE et CO combinée	12,60 (1,37–115,79)	6,33 (1,68–23,87)	4,88 (1,39–17,10)	15,62 (8,66–28,15)	
-ETE et grossesse	4,69 (1,30–16,96)	4,76 (2,15–10,57)	3,19 (1,48–6,88)	8,32 (5,44–12,70)	6,80 (2,46–18,77)

Thrombophilie et thrombose

Thrombophilies héréditaires et thromboses

Les thrombophilies héréditaires sont associées à une augmentation du risque d'événement thrombo-embolique veineux (ETEV) mais ne sont pas associées à un risque artériel. La transmission est autosomique dominante et la plupart des thrombophilies héréditaires sont à l'état hétérozygote.

Le déficit hétérozygote en AT est associé au risque le plus élevé lorsqu'il s'agit d'un déficit de type I quantitatif (taux d'activité et d'antigène abaissés) ou de certains déficits de type II qualitatifs (taux d'activité abaissé avec taux d'antigène normal) : type II RS (*reactive site*) ou PE (*pleiotropic effect*). En revanche, les déficits hétérozygotes de type II HBS (*heparin binding site*) ne sont pas associés à une augmentation du risque de thrombose [3]. Cela souligne l'importance du typage des déficits de type II. Les déficits homozygotes en AT sont considérés comme non compatibles avec la vie bien qu'un très petit nombre de cas aient été rapportés.

Les déficits en PC et PS sont également hétérozygotes dans la grande majorité des cas. Il existe aussi d'exceptionnels déficits homozygotes qui se manifestent soit par des thromboses sévères lors de la naissance, soit par des thromboses qui surviennent plus tardivement dans la vie et sont souvent détectées lors de la survenue de nécrose cutanée en début de traitement par les antivita-mines K (AVK).

Les mutations FV Leiden et surtout FII G20210A sont associées au risque de thrombose le plus faible. Elles sont le plus souvent hétérozygotes mais les mutations homozygotes ne sont pas rares, même en l'absence de consanguinité, compte tenu de la prévalence relativement élevée des porteurs hétérozygotes dans la population générale. Le risque d'ETEV est considéré comme plus élevé chez les patients porteurs de mutations homozygotes. Enfin, des patients peuvent avoir deux anomalies génétiques (thrombophilies combinées), les plus fréquentes étant l'association du FV Leiden et du FII G20210A, mais ces mutations peuvent aussi être associées aux déficits en AT, PC ou PS.

La thrombose est multifactorielle et chez les patients présentant une thrombose, des facteurs favorisants sont fréquemment présents : intervention chirurgicale, plâtre, immobilisation, long voyage en avion et chez les femmes la contraception hormonale combinée et la grossesse sont souvent associées aux premiers épisodes de thrombose. Ainsi, le risque de thrombose associé aux contraceptions hormonales combinées a été évalué dans une méta-analyse publiée en 2005 : le risque d'ETEV chez les porteuses de la mutation FVL hétérozygote sans contraception est de 3,78 (IC95 % 2,22–6,42), il est de 3,1 (2,17–4,42) chez les utilisatrices de contraception sans FVL, et de 15,62 (8,66–28,15 chez les porteuses de FVL utilisatrices de contraception [5]. Il y a donc un effet supra-additif, supérieur à la somme des deux risques. Le risque des autres thrombophilies héréditaires était plus faible dans cette méta-analyse mais le nombre restreint des sujets rend l'interprétation des résultats difficile.

En dehors de la thrombophilie, les progestatifs utilisés seuls en comprimé, dispositif intra-utérin ou implant n'augmentent pas le risque d'ETEV [6]. En revanche, une augmentation du risque a été rapportée avec la contraception injectable par acétate de médorxyprogestérone [7].

Dans une étude réalisée chez des femmes à risque, qui étaient porteuses d'une thrombophilie et/ou avaient des antécédents personnels d'ETEV, l'administration d'un progestatif, l'acétate de chlormadinone, sans adjonction d'estrogène, n'a pas augmenté le risque d'ETEV [8]. Au cours de la grossesse et du post-partum, le risque le plus élevé est observé chez les femmes ayant un déficit en AT bien que cela n'apparaisse pas dans les recommandations de l'ACCP 2012 qui se sont basées sur l'analyse d'un très petit nombre de cas publiés [7]. La rareté des déficits en AT et le manque d'études comportant un nombre important de patientes sont probablement les raisons du risque relativement faible observé dans cette méta-analyse, qui a donné lieu à des controverses [8, 9]. En pratique, les déficits en AT restent associés à un risque très élevé d'ETEV. En revanche, chez les femmes porteuses du FVL hétérozygote, le risque n'est significativement augmenté que dans le post-partum, si d'autres facteurs ne sont pas présents pendant la grossesse (immobilisation, grossesse gémellaire, obésité par exemple).

Des cas de thromboses veineuses ont été rapportés en relation avec une fécondation in vitro et le risque est en particulier augmenté pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse qui s'ensuit, surtout après une hyperstimulation ovarienne sévère [10]. La recherche de thrombophilie n'a pas été systématique dans les cas rapportés mais lorsqu'elle a été réalisée, une thrombophilie a été détectée dans un tiers des cas environ.

Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et thrombose

L'association d'une manifestation thrombotique à la présence d'anticorps antiphospholipides correspond à la définition du syndrome des antiphospholipides [4]. Les thromboses sont veineuses ou artérielles et il existe une prédominance féminine. De même que dans les thrombophilies héréditaires, la contraception hormonale combinée augmente le risque de thrombose.

Thrombophilies et complications obstétricales

SAPL et complications obstétricales

L'association de complications de la grossesse avec le SAPL est clairement établie. Le SAPL est caractérisé par la production d'anticorps antiphospholipides à des taux modérés ou élevés. Les pertes fœtales font partie des critères diagnostiques depuis 1987. Ces critères ont été redéfinis [4]. Trois types de pertes fœtales peuvent être considérées :

- une ou plusieurs morts fœtales in utero après 12 semaines d'aménorrhée avec une analyse morphologique fœtale normale ;
- un ou plusieurs accouchements prématurés avant 34 semaines d'aménorrhée liés à une pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire ;
- au moins trois avortements spontanés précoces avant 10 semaines d'aménorrhée (après exclusion des anomalies chromosomiques parentales ou des autres causes d'avortements spontanés à répétition).

Le lien entre les titres et les isotypes des anticorps concernés est controversé. Néanmoins, une conférence de consensus retient comme critère de posi-

tivité au moins 20 UI pour un anticorps anticardiolipine ou un anticoagulant circulant. Ces anticorps doivent être contrôlés et positifs à 12 semaines d'intervalle. Le consensus est clair pour les patientes présentant des titres modérés ou élevés de type IgG associés à une ou plusieurs complications obstétricales. En ce qui concerne les taux faibles d'IgG, des taux isolés élevés ou faibles d'IgM, IgA les avis sont partagés et ces patientes n'entrent pas dans la définition du syndrome des antiphospholipides. Cependant, la conférence de consensus considère qu'une IgM de plus de 20 UI associé à une perte fœtale, selon la définition, définit un SAPL.

La relation entre la présence des autres aPL et les pertes fœtales n'est pas établie actuellement. Devant les données limitées et controversées sur les autres aPL (en dehors des aCL et des lupus anticoagulants), il n'est pas recommandé de les rechercher en routine [4].

Thrombophilies héréditaires et complications obstétricales

L'association de complications de la grossesse avec les thrombophilies héréditaires est plus controversée. Au cours de l'année 2003, l'ANAES lors d'une conférence de consensus a émis des recommandations sur le bilan de thrombophilie conseillé en fonction du type d'évènement obstétrical : en cas de perte fœtale précoce et tardive [12]. Une méta-analyse de 31 études parue dans le *Lancet* a mis en évidence des résultats un peu différents [13]. Il existait une association entre FCS précoces à répétition et la mutation du facteur V Leiden (OR 2,01 IC 95 % 1,13–3,58) ainsi que la résistance à la protéine C activée (OR 3,48 IC 95 % 1,58–7,69). Ainsi, le lien entre perte fœtale précoce itérative et présence d'une résistance à la protéine C activée est actuellement discuté [4].

Recherche de thrombophilie

Chez quelles patientes ?

Des recommandations pour la juste prescription des examens en hémostase ont été élaborées par un groupe de travail au sein de l'Assistance Publique [14] et diverses recommandations ont été publiées [14, 15, 16].

- Un interrogatoire orienté est indispensable avant toute prescription d'examen.
- En l'absence d'antécédent personnel ou familial d'ETEV, la recherche de thrombophilie n'est pas recommandée avant contraception ou en vue d'une grossesse.
- La recherche est recommandée chez les femmes asymptomatiques en cas d'antécédent familial de MTEV associé à un déficit en AT, PC ou PS ou à une mutation homozygote FV Leiden ou FII G20210A ou double hétérozygote.
- Lorsque le statut biologique du cas index n'est pas connu, la recherche de thrombophilie se discute en fonction de l'âge de survenue de la thrombose, de la sévérité des antécédents familiaux ou si le cas index est décédé ou perdu de vue.
- La recherche est recommandée en cas d'antécédent de TVP proximale et/ou EP, provoquée ou non, chez une femme en âge de procréer. Elle est discutée en cas de TVP distale ou de TVS sur veine saine et n'est pas recommandée, dans l'état actuel de nos connaissances, après un épisode unique de TV superficielle sur varice.
- En cas d'antécédent de pertes fœtales précoces (3 FCS ou plus avant la 10^e semaine d'aménorrhée), la recherche d'un syndrome des antiphospholipides est recommandée.
- Chez les femmes ayant eu d'autres complications de la grossesse, il n'y a pas d'indication de recherche de thrombophilie héréditaire en l'absence d'événements thrombotiques maternels ou familiaux, en cas d'épisode unique de pré-éclampsie ou de retard de croissance modéré tardif.
- Des antécédents obstétricaux précoces, sévères ou itératifs peuvent faire discuter un bilan [12].

Quels tests ?

En cas d'antécédent personnel d'ETEV

- Numération globulaire avec plaquettes.
- Temps de Quick (TP), temps de céphaline + activateur (TCA).
- Recherche d'anticoagulant circulant (test dRVVT).
- Dosage des anticorps anticardiolipine et anti-β2 GP1.
- Dosages d'AT, PC, PS.
- Recherche des mutations FVL et FII G20210A.

En cas d'antécédent familial d'ETEV sans antécédent personnel

- Mêmes examens que ci-dessus en supprimant la recherche d'anticoagulant circulant et les dosages des anticorps anticardiolipine et anti-β2 GP1.

En cas de pertes fœtales précoces (3 FCS ou plus avant la 10^e semaine d'aménorrhée)

- Recherche d'un SAPL.

À quel moment faire la recherche de thrombophilie ?

- Lorsque cela est possible, il est préférable de faire la recherche de thrombophilie en dehors de la grossesse, de toute contraception hormonale combinée et de tout traitement anticoagulant.
- Si ce n'est pas le cas, l'interprétation des résultats doit tenir compte de ces situations.

Comment interpréter les résultats ?

L'interprétation des résultats nécessite de tenir compte des situations et des traitements.

- Le taux de PS est abaissé dans les conditions suivantes :
 - En cours de contraception hormonale combinée, quelle que soit la voie d'administration (comprimé, patch, anneau vaginal). Un contrôle du dosage de PS doit alors être réalisé après arrêt de la contraception combinée et remplacement par une contraception progestative car cette dernière ne modifie pas le taux de PS.
 - En cours de grossesse. Il est alors parfois possible de doser la PS chez un membre de la famille qui a présenté une thrombose. Si ce n'est pas possible, la patiente est transitoirement considérée comme porteuse d'un déficit et un contrôle est réalisé 2 mois après l'accouchement.
- Les taux de PC et PS sont abaissés au cours des traitements par les AVK et d'interprétation délicate en cas de traitement par les nouveaux anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

- La recherche d'anticoagulant circulant n'est pas possible au cours des traitements par les héparines à dose curative et par les nouveaux anticoagulants oraux directs.

Conséquences de la présence de thrombophilie

Prévention des thromboses veineuses

- Contraception : les recommandations de la HAS sont récentes [17]. Les contraceptions hormonales combinées sont contre-indiquées chez les femmes porteuses de thrombophilie héréditaire ou de SAPL. Une contraception progestative en comprimé, implant, dispositif intra-utérin est possible.
- Grossesse : les recommandations françaises sont relativement anciennes [12, 18], d'autres recommandations sont plus récentes [18, 19]. Chez toutes les femmes porteuses de thrombophilie, un traitement anticoagulant par HBPM à dose préventive est recommandé dans le post-partum pendant un minimum de 6 semaines. Le traitement anticoagulant est débuté pendant la grossesse en cas de déficit en AT, de mutations homozygotes FV Leiden, ou FII 20210A, ou d'anomalie combinée. Les doses et le moment de début du traitement dépendent des antécédents personnels de la patiente, du type de grossesse et d'autres facteurs de risque éventuels (grossesse gémellaire, immobilisation, obésité, longs voyages en avion). Le port d'une compression médicale veineuse est également conseillé chez les femmes ayant des antécédents personnels d'ETE. Un score a été proposé pour définir la stratégie de prévention [21].

Prévention des complications de la grossesse

La physiopathologie présumée des accidents gravidiques dus aux APL, qui fait une large place aux phénomènes thrombotiques non inflammatoires, a rendu logique la prévention de récurrence de fausses couches par l'utilisation d'anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.

Certains déficits ont un rôle plus important dans le risque de thrombose, ceci entraînant logiquement une modification de la stratégie de prévention. Il en est de même pour le type de complications obstétricales (en dehors de tout antécédent thrombotique) [22]. Par exemple, le risque de mise en évidence d'une mutation du facteur V Leiden hétérozygote est 6 fois plus important en cas d'antécédent d'hématome rétroplacentaire qu'en cas d'antécédent de prééclampsie (respectivement OR 6,7, IC 95 % [2–21] et OR 1,6, IC95 % [1,2]). Ainsi, faire un diagnostic de thrombophilie n'aura pas le même poids en fonction de la raison, en particulier obstétricale, de la demande. De la même façon, toutes les complications obstétricales n'ont pas le même poids par exemple un antécédent de PE sévère à 25 SA et une PE à terme.

Traitement préventif des pertes fœtales à répétition

Il n'y a actuellement aucune thérapeutique ayant démontré son efficacité dans la prévention des pertes fœtales précoces à répétition. Pendant des années, les patientes ont été mises sous aspirine, dans tous les essais thérapeutiques récents ce groupe avait le moins bon taux de naissance vivantes.

Ainsi, en cas de perte fœtale précoce itérative ni l'aspirine, ni l'héparine seule, ni l'association héparine-aspirine, n'ont montré une augmentation du taux de naissances vivantes en cas de bilan de thrombophilie normal. À noter que l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses, sans bénéfice évident et de coût très élevé rendant l'intérêt de ce traitement très improbable.

Traitement préventif des pertes fœtales tardives

Après avoir réalisé un examen clinique et un bilan étiologique approfondi éliminant une étiologie autre que thrombophilique, un traitement pourra être discuté. L'analyse placentaire à la recherche d'indice évoquant un lien entre la thrombophilie maternelle et l'accident obstétrical pourra aider à la décision.

Récemment, l'équipe de Gris a rapporté une série de 160 patientes ayant un antécédent de perte fœtale après 10 SA et une thrombophilie (la population est hétérogène constituée de patientes porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur

Leiden, de la prothrombine et d'un déficit en protéine S. Les patientes ont été randomisées aspirine versus HBPM 40 mg/j à partir de la 8^e SA). Cette étude montre que le traitement par HBPM augmente le taux de naissances vivantes (OR 15,5; IC 95 % 7-37; $p < 0,001$). Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement par acide folique 5 mg/j avant la conception. Cet effet est observé dans tous les sous-groupes. Cette étude concerne une population ayant majoritairement des pertes fœtales tardives, incluant un groupe hétérogène de thrombophilie (mutation hétérozygote du V Leiden, déficit en protéine S, mutation du gène de la prothrombine) ne permettant pas de conclure individuellement en fonction du type de thrombophilie sur le bénéfice obstétrical escompté [23].

Ces traitements par HBPM n'ont pas montré d'influence sur la densité osseuse dans une étude prospective sur 55 patientes [24, 25].

Traitement préventif en cas d'antécédent de PE ou de RCIU

Les recommandations du CNGOF proposent la prescription d'un traitement préventif par l'aspirine précocement le soir à au moins 100 mg. Il est recommandé de prescrire de l'aspirine chez les femmes ayant des antécédents de prééclampsie < 34 SA et/ou RCIU < 5^e percentile dont l'origine vasculaire est probable (accord professionnel). L'aspirine doit être prise le soir ou au moins 8 heures après le réveil (grade B), avant 16 SA, à la dose de 100 à 160 mg/jour (grade A). Cette thérapeutique présente une efficacité modérée mais avérée [26].

La prescription d'héparine dans ce cas n'est pas recommandée actuellement en cas de bilan normal. En cas de bilan thrombophilie anormale, la prescription peut avoir également un rôle préventif du risque thrombo-embolique. Ainsi, une patiente présentant un antécédent de retard de croissance et d'accident thrombo-embolique sans facteur déclenchant et une mutation homozygote du FV Leiden aura une indication de traitement et ce dès le début de la grossesse.

La décision de traitement devrait inclure la notion de discussion individuelle au sein de réunion multidisciplinaire des dossiers en fonction de l'histoire obstétricale et des caractéristiques de l'événements, des antécédents personnels et familiaux et même éventuellement des résultats de l'examen anatomo-pathologique placentaire.

Références

- [1] Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thrombos Diathes Haemorrhag* 1965; 13 : 516-30.
- [2] Andersen FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 : 19, 16.
- [3] Middeldorp S, van Hylkama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Brit J Haematol* 2008; 143 : 321-35.
- [4] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 295-306.
- [5] Wu O, Robertson L, TwaddleS, Lowe GDO, Clark P, Greaves M et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations : systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis : Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 2006; 10 : 1-110.
- [6] Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal Contraceptive and venous thromboembolism : an epidemiological update. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabolism* 2012; 1 : 30.
- [7] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70 : 437-41.
- [8] Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25 : 319-32.
- [9] De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2013 Jun 24; doi : 10.1111/jth.12330 Comment on the 2012 ACCP guidelines.
- [10] Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization : an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012; 97 : 95-100.
- [11] Fausett MB, Branch DW. Autoimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Reprod Immunol* 2002; 13 : 160-82.
- [12] ANAES Thrombophilie et grossesse – Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. In : Conférence de consensus; 2003. www.anaes.fr.
- [13] Rey A, Kahn S, David M, Shrier I. thrombophilic disorder and fetal loss : a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 : 901-8.
- [14] Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M, Conard J, Dreyfus M, Verdy E. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *STV* 2006; 18 : 29-42.
- [15] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque

- dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* 2009; 34 : 156–203.
- [16] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149 : 209–20.
- [17] HAS. Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque vasculaire; Juillet 2013.
- [18] Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant JF, Bonnin M, Chauleur C, et al. Maladie thromboembolique peropératoire et obstétricale. *Ann Franç Anesth Réanim* 2005; 24 : 911–20.
- [19] RCOG. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *Green-Top Guideline* 2009; 37a : 1–35.
- [20] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. In : *American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. 9th ed. Chest, 141; 2012. p. e691S–736S suppl.
- [21] Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism : a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009; 145 : 825–35.
- [22] Alfievic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101 : 6–14.
- [23] Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103 : 3695–9.
- [24] Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy : low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004; 19 : 1211–4.
- [25] Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108 : 1134–40.
- [26] Recommandations pour la pratique Clinique; 2013. Le retard de croissance intra-utérin, <http://www.cngof.asso.fr>.

PLAN DU CHAPITRE

Présentation de la pathologie

Consultation préconceptionnelle

Diagnostic prénatal (DPN)

Suivi de grossesse

Règles à respecter

Anesthésie obstétricale

Voie d'accouchement

En pratique

Post-partum

Allaitement

Contraception

Suivi de l'enfant

Prise en charge psycho-sociale

Conséquences sur la pathologie

Conclusion

Généralités

Expression clinique

Intérêt de la prise en charge spécialisée avant et durant la grossesse

Facteurs de risque de dissection aortique et contre-indication à la grossesse

Consultation génétique

Diagnostic prénatal

Diagnostic pré-implantatoire

Suivi médical pendant la grossesse

Suivi cardiologique

Surveillance fœtale et prise en charge obstétricale

Prise en charge anesthésique

Cas particuliers

Conclusion

13.1. Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

Points clés

- La grossesse est déconseillée chez les patientes porteuses d'un syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) vasculaire symptomatique.
- Grossesses à risque avec une mortalité (rupture vasculaire et utérine) et une morbidité (périnéale, hémorragique, vasculaire) élevées.
- Maladie génétique à transmission autosomique dominante justifiant d'un diagnostic prénatal réalisé par des équipes entraînées.

Présentation de la pathologie

Depuis 1997 [1], la classification nosologique des syndromes d'Ehlers-Danlos permet une séparation claire entre les types les plus fréquents,

à savoir le SED hypermobile, le SED classique et le SED vasculaire, dont le pronostic notamment obstétrical diffère de façon importante des autres formes [2, 3]. Le SED vasculaire (ancien type IV), qui ne représente que 3 à 5 % des syndromes d'Ehlers-Danlos, est la forme la plus sévère (OMIM#13050; vEDS) de la maladie [4]. Il est secondaire à une atteinte du collagène de type III, un collagène fibrillaire très exprimé dans les organes creux et essentiel à la résistance au stress mécanique de ceux-ci. La mutation, typiquement une substitution d'un résidu glycine dans la région codant pour la triple hélice de collagène, entraîne un défaut quantitatif et qualitatif de collagène de type III avec un effet dominant négatif. L'évolution de la maladie est marquée par la survenue chez l'adulte jeune d'accidents artériels et digestifs spontanés, récidivant de façon imprévisible

tout au long de la vie adulte, avec une mortalité estimée de 10 % par événement [5]. La grossesse chez les patientes atteintes de SED vasculaire est particulièrement à risque, marquée par une mortalité maternelle élevée, estimée en France à 6,4 % IC95 % [3,1–11,5], par rupture artérielle ou utérine dans le péri-partum [6]. Compte tenu d'un phénotype clinique parfois discret, il n'est pas rare qu'une complication artérielle ou utérine grave et inattendue au cours d'un accouchement fasse suspecter le diagnostic de SED vasculaire [7].

La grossesse et le péri-partum chez les patientes atteintes de SED vasculaire sont également caractérisés par une augmentation importante de la morbidité maternelle liée à la fragilité tissulaire diffuse induite par la mutation. Ainsi, les accouchements par voie basse sont particulièrement exposés aux déchirures périnéales, alors que la césarienne expose plus particulièrement à un risque accru d'hémorragie grave [8]. L'augmentation de la prématurité par la mise en travail prématuré et l'augmentation des ruptures prématurées des membranes sont également associées aux syndromes d'Ehlers-Danlos vasculaires [9, 10].

Dans une étude récente menée par notre groupe, plus des deux tiers des accouchements de patientes atteintes de SED vasculaire ont été marqués par la survenue d'un événement grave ou non, mais néanmoins significatif [6].

De ce fait, toute grossesse souhaitée chez une patiente atteinte de SED vasculaire doit être discutée au cas par cas en tenant compte, entre autres, de lésions préexistantes, notamment artérielles abdominales, et la patiente doit être clairement informée des risques maternels, même si une partie de ce risque peut être contrôlée par une prise en charge spécifique [11–16].

De ce fait, la planification de la grossesse, l'organisation du suivi dans une structure adaptée, une bonne connaissance des complications possibles et un suivi pluridisciplinaire sont indispensables. À ce jour, on ne sait pas si la morbidité et la mortalité maternelle peuvent être améliorées par des stratégies de soins spécifiques.

L'état des connaissances sur la grossesse et ses complications au cours du SED vasculaire reste limité. Les rares études sur le sujet reposent le plus souvent sur des enquêtes rétrospectives et confondent souvent les différents types de syndrome d'Ehlers-Danlos, dont le pronostic obstétrical diffère sensiblement de la forme vasculaire.

De plus, les nombreux cas rapportés sont souvent les plus compliqués, induisant un biais de publication sur l'incidence réelle des événements obstétricaux chez ces patients.

Notre équipe a mis en place un protocole de prise en charge spécifique des patientes atteintes de SED vasculaire, élaboré à partir des données disponibles de la littérature et à partir de l'étude approfondie de l'évolution naturelle de 82 grossesses chez 39 patientes atteintes de SED vasculaire, suivies dans un centre de référence dédié.

Consultation préconceptionnelle

Elle doit être réalisée dans le cadre des centres de référence ou de compétence, et en lien avec un obstétricien référent. Lorsque le diagnostic est connu, cette étape est indispensable. Elle permet de faire le point sur la pathologie et son évolution, de réaliser des examens de contrôle ou de référence, consistant au minimum en un écho-Doppler des vaisseaux du cou, de l'aorte abdominale et des artères digestives, ainsi que des membres inférieurs en insistant sur les axes iliaques. Un angioscanner thoraco-abdomino-pelvien ou une angio-IRM peuvent compléter ce bilan (pas de bilan coronarien systématique, ni de scanner cérébral). L'examen de la racine de l'aorte par une échocardiographique n'est également pas systématique, surtout lorsqu'un examen de référence normal est disponible.

Elle permet l'information de la patiente et de son conjoint (ou sa famille) sur les risques encourus, y compris celui de décès. Cette information doit être donnée par le centre de référence/compétence et par l'équipe obstétricale. En effet, souvent l'entourage n'a pas conscience des répercussions de la grossesse et ne mesure pas les risques de décès.

Par ailleurs, il est indispensable de discuter l'adaptation des traitements en vue de la grossesse. Le traitement préventif des accidents artériels par celiprolol ne sera pas modifié et sera poursuivi pendant toute la grossesse et les conséquences sur le nouveau-né (RCIU, hypoglycémie, bradycardie, etc.) doivent être surveillées.

Il n'existe pas de corrélation forte entre génotype et phénotype justifiant une modification de la prise en charge en fonction du type de mutation [17]. Le discours sera cependant plus

inquiétant en cas d'antécédent de rupture artérielle ou digestive préexistante à la grossesse, ou en cas de lésions artérielles à potentiel évolutif et à fortiori si elles sont situées dans la cavité abdominale.

Enfin, il est indispensable de rappeler le mode de transmission autosomique dominant du SEDv car la patiente risque de transmettre sa maladie à son enfant dans 50 % des cas.

Diagnostic prénatal (DPN)

Si la patiente souhaite connaître le statut génétique de son fœtus, un diagnostic prénatal peut être envisagé. Dans le cas où le fœtus serait atteint, la particulière gravité de la maladie et l'absence de traitement curatif autorisent la patiente à demander une interruption de grossesse pour raison médicale.

Si l'anomalie génétique est connue, une biopsie de trophoblaste (11–13 semaines d'aménorrhée [SA]) ou une amniocentèse (≥ 15 SA) peuvent être proposées après discussion collégiale avec les généticiens et les cliniciens du centre de référence. En effet, ces prélèvements invasifs ne sont pas sans risques (hématome au point de ponction, hémorragie). Il n'existe pas suffisamment de cas rapportés dans la littérature pour donner un risque précis mais il est supérieur au risque habituel de fausse-couche due à ces prélèvements qui est d'environ 1 %.

Certaines patientes peuvent demander un DPN pour se préparer à l'idée d'avoir un enfant atteint sans pour autant demander une interruption médicale de grossesse (IMG). Dans ce contexte, cette pratique doit être évitée.

Avant 14 SA, une aspiration peut être réalisée mais les risques de perforation et d'hémorragies sont probablement accrus même s'il n'y a pas de données dans la littérature. Les aspirations doivent être réalisées sous contrôle échographique et par un médecin expérimenté.

Attention, les risques de la réalisation de l'IMG après 14 SA sont les mêmes que ceux de l'accouchement.

Un diagnostic préimplantatoire peut être proposé mais les risques de la ponction ovocytaire et les risques thrombo-emboliques sont importants. Chaque dossier est discuté au cas par cas.

Suivi de grossesse

Le suivi de ces grossesses doit être réalisé par des praticiens informés des règles de surveillance de ces patientes en parallèle avec les médecins vasculaires du centre de référence.

On réalise une consultation mensuelle jusqu'à 34 SA puis toutes les semaines ou tous les 15 jours en fonction de la clinique. Les patientes sont informées des risques de complications et savent qu'il faut consulter rapidement en cas de douleurs suspectes. Elles portent sur elles une carte d'identification de la maladie (passeport).

Le traitement par celioprolol ne sera pas modifié et sera poursuivi pendant toute la grossesse.

Malgré le sur-risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes, il n'y a pas d'indication de cerclage systématique mais une mesure du col à l'échographie du 1^{er} trimestre et vers 16 SA est recommandée. Si le col est inférieur à 25 mm, on doit discuter l'indication d'un cerclage. Ensuite, un examen du col devra être systématique à partir de 26–28 SA (clinique ou échographique).

Du fait du risque de prématurité ou de césarienne avant terme, on réalisera une corticothérapie systématique à visée de maturation pulmonaire fœtale vers 32 SA en intraveineux (3 ampoules de 4 mg de Célestène®, 2 jours de suite).

Une prescription de laxatif de type osmotique (macrogol) pour lutter contre la constipation est systématiquement envisagée.

Il n'y a pas de surveillance échographique fœtale particulière à instaurer car les fœtus atteints ne présentent pas d'anomalies morphologiques problématiques hormis une fréquence de pieds bots plus importante que dans la population générale.

Règles à respecter

Le traitement des complications doit être le moins invasif possible. Les examens invasifs (artériographies) doivent être évités. Il faut également proscrire les ponctions artérielles, néanmoins si c'est indispensable, la voie radiale doit être utilisée préférentiellement à la voie fémorale. Les injections intramusculaires (injection de corticoïdes) sont proscrites.

Les lésions vasculaires (ruptures) surviennent préférentiellement sur des vaisseaux d'apparence normale à l'échographie, sans dilatation ou dissection préalable.

Le port de bas de contention est recommandé. Parfois, une protection de la peau située en regard de la bande adhésive est nécessaire.

Le positionnement et les manipulations des patientes (jambes, bras, cou) doivent être prudents sur les tables d'accouchement ou de césarienne, même si les luxations sont rares dans le type vasculaire.

Anesthésie obstétricale

La stratégie d'anesthésie-réanimation est déterminée au cas par cas et discutée en comité multidisciplinaire [18–21].

La consultation d'anesthésie doit être réalisée tôt pendant la grossesse (au 2^e trimestre) afin d'évaluer la gravité de la patiente et d'organiser son accouchement.

Il faut éviter la mise en place d'une voie centrale, sauf en cas d'urgence vitale avérée ou exceptionnellement lorsque le réseau veineux périphérique s'avère insuffisant (il faut au moins deux voies veineuses, dont une 16 G). Si la mise en place d'une voie centrale est décidée, elle doit être posée sous contrôle échographique.

Il est important d'éviter les à-coups hypertensifs devant la fragilité vasculaire de ces patientes.

L'anesthésie locorégionale présente un risque théorique accru d'hématome péri-médullaire, liée à une tendance hémorragique imprévisible des patientes, et est de ce fait discutée. L'étude la plus exhaustive à ce sujet (n = 27 anesthésies locorégionales), n'a – au même titre que l'anesthésie générale (n = 17) – cependant identifié aucune complication liée à cette technique. Néanmoins, à ce jour l'anesthésie générale est préférée en première intention malgré ses risques potentiels connus (utilisation de rémifentanyl avant laryngoscopie). L'intubation doit être effectuée avec précaution en raison de la fragilité de la filière oro-pharyngée. Il existe un risque de pneumothorax et/ou d'hémo-pneumothorax au cours de la ventilation mécanique, plus particulièrement favorisé par des pressions de fin d'expiration élevées.

Voie d'accouchement [22–24]

Outre l'augmentation de la mortalité par rupture artérielle et utérine au cours du travail, l'accouchement des patientes atteintes de SEDv est marqué par une morbidité importante, avec un taux de complication obstétricale global de 48 %. Il n'existe pas dans la littérature d'étude randomisée sur la voie d'accouchement. La décision finale de la voie d'accouchement est prise en fonction de la balance bénéfice-risque de l'accouchement voie basse (rupture artérielle et/ou utérine, lésion périnéale grave difficile à suturer et cicatrisant difficilement) et les risques de la césarienne (hémorragie de la délivrance, tissu utérin fragile difficile à suturer et troubles de la cicatrisation utérine et cutanée).

En pratique, l'accouchement vaginal est particulièrement marqué par l'apparition de déchirures périnéales, dont la majorité sont profondes (degrés 3 et 4), en dépit d'une pratique préventive de l'épisiotomie. La césarienne, qui peut protéger les patientes des à-coups tensionnels et donc limiter le stress mécanique des artères de la partie inférieure de l'abdomen et par extension les accidents artériels, est marquée par une plus forte incidence des hémorragies sévères, potentiellement directement ou indirectement mortelles.

Quelque soit la voie d'accouchement retenue, il est essentiel de parvenir à programmer l'accouchement du fait du haut risque de complications.

Une césarienne entre 35 et 37 SA (avec une équipe obstétricale et anesthésique au complet) est l'attitude que nous avons retenue en particulier pour les patientes primipares avec un diagnostic connu.

En pratique

Lors de la césarienne, on réalise une incision cutanée prudente et un point en X de chaque côté de l'incision afin d'éviter une déchirure spontanée à l'extraction du fœtus. Il faut utiliser la technique classique de Pfannenstiel plutôt que celle de Joël Cohen.

Un protocole de suture cutanée est systématiquement respecté par notre équipe : réalisation de points séparés rapprochés avec des fils non résorbables (Ethibon 3/0) et éventuellement renforcés.

ment des sutures par la pose de stéristrips. Les points sont laissés en place pendant 3 semaines du fait d'un risque élevé de désunion, puis la moitié des points est retirée, suivi des points restants à 4 semaines de l'accouchement. Si la cicatrisation n'est pas satisfaisante, on peut laisser les fils en place plus longtemps. Les agrafes sont contre-indiquées.

En cas d'accouchement par voie basse, il ne faut pas réaliser de ventouse dans l'hypothèse où l'enfant serait atteint (50 % de risque), même si ce serait l'instrument adapté aux risques périnéaux. De même, les sutures d'épisiotomie ou de déchirures doivent bénéficier de points séparés, multiples. La suture cutanée sera réalisée avec des fils non résorbables qui seront retirés lorsque la cicatrisation sera satisfaisante. Il ne faut pas hésiter à réaliser une épisiotomie qui sera plus facile à suturer qu'une déchirure non contrôlée.

Le massage utérin et la pression utérine lors d'un accouchement par voie basse doivent être évités (risque de rupture de l'aorte abdominale et de ses branches).

En cas d'hémorragie, le massage utérin doit être prudent sans excès de pression sur l'aorte. Le Nalador® (PGE2) ne doit pas être utilisé de façon «prophylactique». Il est à réserver aux saignements actifs sur utérus atone malgré l'utilisation de l'ocytocine (Syntocynon®), avec un débit minimal efficace et une durée la plus courte possible. Ces complications hémorragiques justifient l'utilisation de médicaments spécifiques comme le rFVIIa si besoin.

En cas de persistance de l'hémorragie malgré les traitements médicaux, l'embolisation des artères utérines est possible, mais doit être réalisée par des équipes expérimentées dans la prise en charge du SED vasculaire du fait du risque élevé de blessure artérielle à la ponction et lors de la montée du guide (dissection, rupture, faux anévrisme). En cas de prise en charge chirurgicale et afin d'éviter les dissections tissulaires, il faut préférer une triple ligature plutôt qu'une ligature des hypogastriques pour limiter les décollements et utiliser des clips plutôt que des fils.

La nécessité éventuelle de transfusion massive doit être envisagée préalablement à l'accouchement (contact préalable avec la Banque du Sang).

Post-partum

Cette période reste à risque élevé de complications, en premier lieu artérielles. Ainsi, toute manifestation douloureuse inhabituelle dans le post-partum doit être considérée comme un accident artériel (rupture, dissection) et exploré par un angioscanner en urgence.

Le risque thrombotique semble plus élevé chez les patientes atteintes de SED vasculaire, vraisemblablement du fait d'une morbidité accrue au cours de l'accouchement, prolongeant l'immobilisation. L'insuffisance veineuse superficielle, qui est également fréquente au cours du SED vasculaire, peut également être un facteur prothrombotique significatif. Une prévention thrombo-embolique est possible selon le protocole habituel, si elle est nécessaire, par tinzaparine 3 500 UI ou enoxaparine 40 mg/j, en sous-cutané, pendant 4 à 6 semaines, associée à une contention veineuse mécanique.

Les sorties précoces ne doivent pas être favorisées (avant J + 5) et un bilan vasculaire de suivi systématique est programmé entre 1 et 3 mois après l'accouchement.

Allaitement

Il n'est pas contre-indiqué, mais ne peut être recommandé sur une période longue (asthénie, lésions cutanées, passage médicamenteux dans le lait maternel). De fait, les patientes sont souvent sous celiprolol en prévention secondaire des accidents artériels, exposant le nouveau-né à un risque théorique de bradycardie, d'hypotension, voire d'hypoglycémie néonatale.

Contraception

Les implants progestatifs sont contre-indiqués. Il n'y a pas de données probantes concernant le stérilet dans la littérature, mais il est évité de principe en raison de la fragilité utérine. On prescrira plutôt des microprogestatifs mais il n'y a pas de contre-indication aux œstro-progestatifs minidosés.

Suivi de l'enfant

L'examen standard du nourrisson s'attachera à rechercher des anomalies ostéo-articulaires

associées au SED vasculaire (pied bot, luxation congénitale des hanches). Des brides amniotiques constrictives ou non ont été observées chez des nouveau-nés de patientes atteintes de SED vasculaire, mais ne semblent pas liées spécifiquement à la maladie. En cas de détresse respiratoire du nouveau-né, la prise en charge doit tenir compte du risque de pneumothorax uni- ou bilatéral dans l'éventualité que ce dernier soit atteint par la maladie. Le SED vasculaire étant une maladie s'exprimant habituellement à partir de la fin de l'adolescence, il est rare d'observer d'autres complications chez le nourrisson. Néanmoins, la constipation et des signes indirects d'une fragilité accrue peuvent être présents (hématomes spontanés diffus, survenue plus fréquente de hernies digestives). La survenue d'un événement inattendu ou d'une complication inhabituelle doit faire discuter la réalisation du test génétique.

Prise en charge psycho-sociale

La grossesse peut être mal vécue par les femmes porteuses d'un SED en raison des risques encourus et du risque de transmission fœtale. Un suivi psychologique est idéalement proposé.

La fatigue physique du post-partum peut nécessiter la mise en place d'aide à domicile (fonction de l'environnement familial).

Conséquences sur la pathologie

La mortalité maternelle est la première cause de mortalité des femmes en âge de procréer atteintes de SED vasculaire. Les chiffres de mortalité les plus récents semblent indiquer que cette mortalité est en baisse, principalement semble-t-il du fait d'une limitation du nombre de grossesses chez les femmes atteintes.

L'effet de la grossesse sur l'évolution naturelle de la maladie est peu connu du fait de la rareté des accouchements, de l'absence de registres internationaux prospectifs et de l'absence d'évaluation artérielle systématique avant accouchement et dans le post-partum. Il est cependant vraisemblable que l'accouchement par voie basse augmente le risque de dissection et de rupture artérielle. À l'inverse, l'effet protecteur artériel de la césarienne n'est que ponctuel et n'influe pas sur l'évolution ultérieure de la maladie.

Conclusion

Les grossesses des patientes SEDv sont grevées par une morbidité et une mortalité importante. De plus, le diagnostic de la maladie reste encore souvent méconnu avant les grossesses ce qui ne permet pas de mettre en place les mesures préventives nécessaires. Pour les patientes ayant déjà eu des accidents artériels ou digestifs, la grossesse est déconseillée, mais peut dans certains cas être menée sous surveillance multidisciplinaire [25] et justifie, de notre point de vue, de réaliser une césarienne programmée sous AG après prise en charge anesthésique adaptée.

Références

- [1] Beighon P, De Paepe A, Steinmann B, Tsiouras P, Wenstrup RJ. Ehlers Danlos syndromes : revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998; 77 : 31-7.
- [2] Germain DP, Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann genet* 2004; 47 : 1-9.
- [3] Germain DP. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg* 2002; 16 : 391-7.
- [4] Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Diseases* 2007; 2 : 1-9.
- [5] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342 : 673-80.
- [6] Frank M, Golmard L, Cordier AG, Mazzella JM, Messas E, Benachi A, Jeunemaître X. Obstetrical complications in the course of vascular Ehlers-Danlos syndrome : a retrospective cohort study. In press.
- [7] Björck M, Pigg M, Kragsteman B, Bergqvist D. Fatal bleeding following delivery : a manifestation of the vascular type of Ehlers-Danlos' syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63 : 173-5.
- [8] Georgy MS, Anwar K, Oates SE, Redford DHA. Perineal delivery in Ehlers-Danlos syndrome. *BJOG* 1997; 104 : 505-6.
- [9] Barabas AP. Ehlers Danlos syndrome associated with prematurity and premature rupture of fetal membranes : possible increase in incidence. *Br Med J* 1966; 2 : 682-4.
- [10] Hermanns-Lê T, Pierard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 2005; 27 : 407-10.
- [11] Ohkuchi A, Matsubara S, Takahashi K, Inoue S, Saito T, Mitsunashi T, et al. Ehlers-Danlos type IV in pregnancy with a history of myocardial infarction. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 : 797-800.

- [12] Combeer EL, Combeer AD. A rare cause of maternal death : liver and inferior vena cava rupture due to previously undiagnosed Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Eur J Anaesthesiol* 2008 ; 25 : 765–7.
- [13] De Paep A, Thaler B, Van Gijsegem M, Van Hoecke D, Matton M. Obstetrical problems in patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV : a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989 ; 33 : 189–93.
- [14] Gdynia HJ, Huber R. Bilateral internal carotid artery dissections related to pregnancy and childbirth. *Eur J Med Res* 2008 ; 26 : 229–30.
- [15] Lind J, Wallenburg HCS. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome : a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 293–300.
- [16] Peaceman AM, Cruikshank DP. Ehlers Danlos syndrome and pregnancy : association of type IV disease with maternal death. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 428–31.
- [17] Gilchrist D, Schwarze U, Schields K, MacLaren L, Bridge PJ, Byers PH. Large kindred with Ehlers-Danlos syndrome type IV due to a point mutation in the COL3A1 gene of type III procollagen : low risk of pregnancy complications and unexpected longevity in some affected relatives. *Am J Med Genet* 1999 ; 82 : 305–11.
- [18] Brighthouse D, Guard B. Anaesthesia for cesarean section in a patient with Ehlers Danlos syndrome type IV. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 517–9.
- [19] Campbell N, Rosaeg OP. Anesthetic management of a parturient with Ehlers Danlos syndrome type IV. *Can J Anesth* 2002 ; 49 : 493–6.
- [20] Glynn JC, Yentis SM. Epidural analgesia in a parturient with classic type vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Int J Obstet Anesth* 2005 ; 14 : 78–9.
- [21] Jones TL, Ng C. Anaesthesia for cesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome associated with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Int J Obstet Anesth* 2009 ; 17 : 365–9.
- [22] Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R. Ehlers-Danlos syndrome : insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv* 2007 ; 62 : 51–7.
- [23] Babatasi G, Massetti M, Bhoyroo S, Khayat A. Pregnancy with aortic dissection in Ehlers Danlos syndrome. Staged replacement of the total aorta (10-year follow up). *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 12 : 671–4.
- [24] Hordnes K. Ehlers-Danlos syndrome and delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 : 671–3.
- [25] Palmquist M, Pappas JG, Petrikovsky B, Blakemore K, Roshan D. Successful pregnancy outcome in Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. *J Matern Fetal Neonat med* 2009 ; 22 : 924–7.

13.2. Syndrome de Marfan et grossesse

A. Bresset, G. Jondeau, E. Azria

Points clés

- Le syndrome de Marfan nécessite une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée associant cardiologues, obstétriciens, généticiens, anesthésistes, psychologues et pédiatres.
- Le risque cardio-vasculaire lié principalement à la dilatation aortique expose la femme enceinte à un risque accru de dissection aortique.
- Les points essentiels en sont la prise en charge multidisciplinaire préconceptionnelle, post-conceptionnelle et péri-partum avec un accent sur le suivi échographique maternel et fœtal comme détaillé dans les recommandations de 2010 du CNGOF.

- Les accidents maternels sont exceptionnels si une prise en charge suivant ces recommandations est appliquée, mais l'augmentation du risque de RCIU et de prématurité induite en est probablement une conséquence.

Généralités

Le syndrome de Marfan est la dystrophie héréditaire du tissu conjonctif la plus fréquente. Sa transmission est autosomique dominante, mais des néo-mutations seraient responsables de 25 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une mutation dans le gène *FBN1* (15q21), gène codant pour la fibril-

line de type 1, une protéine de la matrice extracellulaire nécessaire à la solidité de l'architecture conjonctive et à la résistance des tissus. Le gène *FBN1* est un grand gène de 345 000 acides nucléotidiques et de 65 exons [1]. Le syndrome de Marfan peut également être en rapport avec des mutations dans le gène *TGFBR2* (MFS2). La prévalence de ce syndrome est de 2 à 3 cas pour 10 000 individus, soit probablement 12 000 patients en France [2]. Le diagnostic est parfois difficile du fait d'une expressivité variable. En résulte une combinaison de manifestations cardio-vasculaires, musculo-squelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Son expression est assez variable d'une famille ou d'un individu à l'autre et peut survenir à des âges différents. L'atteinte cardio-vasculaire, le risque d'atteinte aortique notamment, fait le pronostic de cette affection. Grâce à une approche préventive, l'espérance de vie des patients atteints de Marfan a augmenté de 30 ans au cours des 30 dernières années et est proche du niveau de la population générale.

Expression clinique

Pour le diagnostic de syndrome de Marfan, une nouvelle nosologie a été proposée en 2010 [3]. Les diagnostics différentiels sont le syndrome MASS, le syndrome de Shprintzen-Goldberg, le prolapsus valvulaire mitral, le syndrome d'Ehler-Danlos et autres maladies présentant des anévrismes de l'aorte comme le syndrome de Loews-Dietz ou des formes non syndromiques.

Le pronostic de ce syndrome dépend principalement de l'atteinte cardio-vasculaire [4] ; 75 % des patients présentent notamment une dilatation progressive de l'aorte et ont alors un risque accru de dissection aortique ou d'insuffisance aortique. Peuvent également être présentes une insuffisance mitrale, des arythmies et l'insuffisance cardiaque peut résulter d'une valvulopathie évoluée [5].

L'atteinte musculo-squelettique se manifeste par une dolichosténomélie (longueur augmentée des membres), une arachnodactylie, une taille anormalement grande, une hypermobilité articulaire, une déformation scoliothique, une protrusion acétabulaire, un thorax en pectus carinatum ou pectus excavatum, une dolichocéphalie antéro-postérieure, un hypognatisme ou une hypoplasie

malaire. L'atteinte ophtalmologique est dominée par la luxation du cristallin et une myopie axiale (favorisant le décollement rétinien). Une atteinte cutanée avec des vergetures, un pneumothorax ou une ectasie durale sont des signes à rechercher par ailleurs [6, 7].

Intérêt de la prise en charge spécialisée avant et durant la grossesse

Une femme atteinte de syndrome de Marfan se doit d'avoir une prise en charge préconceptionnelle et en cours de grossesse spécifique et ce pour plusieurs raisons.

Le risque cardio-vasculaire lié principalement à la dilatation aortique expose la femme enceinte à un risque accru de dissection aortique par rapport à une personne non enceinte. Cela tient notamment aux modifications hémodynamiques [8] et hormonales [9] observées en cours de grossesse. Il peut exister un sur-risque lié à aux valvulopathies associées (insuffisance mitrale principalement). Le suivi cardio-vasculaire préconceptionnel s'attachera donc à vérifier l'absence de contre-indication à la grossesse et sera l'occasion d'informer les femmes sur les risques et les modalités de la prise en charge en cas de grossesse. Le risque cardio-vasculaire imposera un suivi cardiologique lors de la grossesse et une prise en charge obstétricale adaptée par des professionnels habitués.

Les troubles squelettiques, au niveau du rachis lombaire notamment, peuvent rendre impossible l'usage de l'analgésie péridurale et exposer en cours de travail les femmes à des stimulations nociceptives intenses susceptibles de retentir sur l'hémodynamique et ainsi accroître le risque cardio-vasculaire.

Les troubles ophtalmologiques, s'ils sont sévères, peuvent être de nature à contre-indiquer les efforts expulsifs et ainsi conduire à modifier des prises en charge obstétricales.

Le caractère transmissible de l'affection et la possibilité d'un diagnostic par biologie génétique moléculaire ont ouvert la voie au diagnostic prénatal et pré-implantatoire. Ce recours qui n'est pas sans faire débat se doit d'être abordé en consul-

tation de diagnostic prénatal avec un généticien. Idéalement, le sujet aura été abordé lors d'une consultation de génétique avant la grossesse.

Un bilan complet chez toute femme suspecte de présenter un syndrome de Marfan devra autant que possible avoir été réalisé avant toute grossesse afin de :

- poser le diagnostic clairement, ce qui n'est pas toujours simple, mais est nécessaire pour déterminer le risque aortique;
- faire le bilan cardio-vasculaire avec mesure standardisée du diamètre aortique selon les règles reconnues (perpendiculaire à l'axe du vaisseau, en télédiastole, en intégrant la paroi antérieure et non la paroi postérieure), rechercher une valvulopathie, une anomalie du rachis compliquant la réalisation d'une péridurale;
- mettre la femme sous β -bloquant si elle n'y est pas encore;
- faire le bilan familial.

Facteurs de risque de dissection aortique et contre-indication à la grossesse

Les principaux facteurs de risques de dissection aortique durant la grossesse sont le diamètre aortique initial et son évolution en cours de grossesse. L'âge de la patiente, une insuffisance aortique, un antécédent familial de dissection, l'absence de diagnostic, l'absence de traitement β -bloquant ainsi qu'une absence de suivi spécialisé accroissent également ce risque [4, 10–13].

Devant ce risque, certains facteurs amènent aujourd'hui à contre-indiquer la grossesse. Il s'agit des facteurs suivants :

- antécédent de dissection aortique;
- femme porteuse d'une valve mécanique;
- dilatation aortique de plus de 45 mm [14–17] (discussion au-delà de 40 mm de diamètre). Le risque estimé de dissection aortique durant la grossesse est inférieur à 1 % en cas de diamètre aortique de moins de 40 mm, il serait plus important en cas de diamètre aortique supérieur à 40 mm [10, 18, 19]. L'antécédent de remplacement préventif d'aorte ascendante n'est pas une contre-indication absolue mais majore les

risques (que ce soit avec une conservation valvulaire ou une bioprothèse).

Consultation génétique

La consultation de génétique, qui doit être proposée dans le cadre d'une consultation dans un centre de référence ou de compétence à toute personne chez qui un diagnostic clinique de syndrome de Marfan a été posé, prend une importance considérable chez la femme désireuse d'enfant. Elle permet d'aborder un certain nombre de sujets relatifs à la pathologie et d'apporter des informations importantes :

- expliquer que le syndrome de Marfan est une maladie évolutive et qu'il faut donc envisager ses grossesses le plus précocement possible;
- expliquer la variabilité interindividuelle des atteintes dans une même famille;
- expliquer qu'elle présente un risque de 50 % de transmission à sa descendance;
- expliquer les progrès de la prise en charge et le bénéfice de la prise en charge précoce ainsi que de ses modalités;
- donner une information précise sur les modalités de diagnostic prénatal et du diagnostic pré-implantatoire;
- proposer dans la perspective d'une grossesse une consultation avec un pédiatre.

Diagnostic prénatal

En France, le diagnostic prénatal est autorisé pour les affections considérées comme étant « d'une particulière gravité » et non curable. Le diagnostic prénatal génétique est donc possible chez les familles touchées par le syndrome de Marfan lorsque la mutation est connue. Les patientes doivent connaître les enjeux d'une grossesse dans le cadre d'un syndrome de Marfan. Le prélèvement fœtal nécessite le consentement des deux parents, l'attestation de délivrance de l'information ainsi que du prélèvement sanguin des deux parents. Selon le désir maternel et après une information soignée, une biopsie trophoblastique peut être pratiquée. L'accompagnement psychologique se doit d'être proposé comme pour toute maladie

chronique non curable, tout particulièrement durant la grossesse et si le diagnostic prénatal est envisagé. Cela permet ainsi d'offrir un espace de parole au couple, d'accompagner le couple dans sa démarche, de lui proposer un suivi personnalisé ainsi que de l'aider à s'exprimer.

En cas de diagnostic fœtal positif, une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG) peut être formulée par le couple. Elle sera alors discutée au cas par cas au CPDPN. Un délai de réflexion d'une semaine est laissé à disposition du couple afin d'y réfléchir et de se préparer à l'IMG. Le choix de la technique se fera au cas par cas selon le terme de la grossesse et l'état de santé de la patiente.

Diagnostic pré-implantatoire

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut constituer une alternative au diagnostic prénatal. Le couple doit pour cela prendre contact avec un généticien. Il y a nécessité de constituer un dossier auprès du CPDPN pour en confirmer la recevabilité. Le temps d'attente en France est d'un an et demi et une grossesse est obtenue en moyenne entre 2 et 5 ans [20]. La mutation doit être connue afin de réaliser une amplification par PCR de l'exon pathologique. Ses modalités pratiques sont une fécondation in vitro après stimulation ovarienne, suivie d'une sélection embryonnaire, avec au final transfert d'un embryon unique indemne de la mutation [21]. Il s'agit d'un parcours à la fois long et difficile pour la patiente et le couple [22].

Le taux de grossesse est de l'ordre de 20 %. Ce type de DPI n'est réalisé que dans les centres de Strasbourg et Montpellier.

Suivi médical pendant la grossesse

Le suivi de grossesse des patientes atteinte de syndrome de Marfan est pluridisciplinaire et doit avoir lieu dans des centres de référence ou de compétence selon les recommandations nationales énoncées par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français et l'Agence de la Biomédecine [23].

Les grossesses devront faire l'objet d'une déclaration au centre de référence pour la tenue d'un registre exhaustif.

Suivi cardiologique

Que ce soit dans le cadre d'une grossesse ou non, les β -bloquants sont le traitement de référence. En dehors de toute contre-indication, ils doivent être débutés le plus précocement possible. Une stabilité du diamètre aortique au cours de la grossesse associée à l'utilisation de β -bloquants a été rapportée par plusieurs auteurs [10, 11, 24, 25].

Du fait de son fort passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué avec le bisoprolol qui est le β -bloquant utilisé en première intention dans ce contexte. Il ne faut pas pour autant arrêter le traitement β -bloquant au moment de l'accouchement pour permettre l'allaitement car cela a été associé à plusieurs occasions avec la survenue de dissection aortique.

Ces traitements sont par ailleurs associés à un risque accru de retard de croissance intra-utérin, ce qui imposera d'adapter la surveillance fœtale [26].

En cas de contre-indication, un traitement par inhibiteur calcique peut être initié. Les sartans et les IEC sont, eux, contre-indiqués.

En raison du risque de dissection aortique, un monitoring cardiaque maternel doit être institué dès la fin du 1^{er} trimestre de grossesse ainsi qu'à 24, 28, 32 et 36 semaines d'aménorrhées puis à 1 mois dans le post-partum avant reprise d'un suivi classique annuel.

Toute évolution du diamètre aortique doit être identifiée. Cela se fait par une mesure échographique réalisée de manière standardisée au niveau du sinus de Valsava [27].

Surveillance fœtale et prise en charge obstétricale

Le syndrome de Marfan est associé à un risque accru de prématurité, notamment de prématurité induite en raison de RCIU dont le risque est majoré par la prise de β -bloquants, mais également de prématurité spontanée associée ou non à une rupture prématurée des membranes [11].

Le nouveau-né doit ainsi faire l'objet d'une prise en charge adaptée à son âge gestationnel et son poids de naissance, mais également en raison des risques d'hypoglycémie et de bradycardie néonatale liées à la prise de β -bloquants.

Pour ces raisons, il est nécessaire que la grossesse soit suivie dans un centre habitué à la prise en charge des grossesses à risque.

En raison du risque de retard de croissance intra-utérin, un suivi échographique rapproché est préconisé. Des échographies fœtales seront ainsi réalisées à 12, 22, 28, 32 et 36 SA, accompagnées à 22 SA par des mesures doppler utéro-placentaires. Rappelons que l'échographie fœtale n'élimine ou n'établit pas le diagnostic de syndrome de Marfan.

Face au risque théorique de béance du col induit par l'atteinte des structures collagènes, une attention particulière sera portée dès le 1^{er} trimestre de grossesse à la recherche de modifications cervicales.

Un risque accru d'hospitalisation prénatale a été rapporté chez les femmes atteintes de syndrome de Marfan, qu'il s'agisse d'hospitalisation dans le cadre de surveillance de retard de croissance intra-utérin avec anomalies doppler ou pour la prise en charge en cas de menace d'accouchement prématuré [11]. Les accouchements prématurés, qu'il s'agisse de prématurité spontanée ou induite (RCIU), représentent environ une grossesse sur trois.

Le moment de l'accouchement et le choix des modalités feront l'objet d'une concertation pluridisciplinaire associant cardiologues, obstétriciens, anesthésistes et pédiatres. Il est usuel de faire accoucher ces patientes peu de temps après 37 SA afin de limiter la durée du 3^e trimestre et donc les risques de majoration de la dilatation aortique et de dissection associée.

Il n'y actuellement pas de consensus sur la voie d'accouchement. La décision dépendra de différents paramètres : déroulement de la grossesse, croissance fœtale, diamètre aortique, présence ou non de troubles squelettiques rachidiens qui rendraient impossible une analgésie péridurale. Le taux de césariennes programmées rapporté par le centre parisien de référence où les patientes sont prises en charge selon les recommandations nationales est de 77 % [11].

Bien que cela ne soit pas le mode le plus fréquent, un accouchement par voie basse est envisageable

si le diamètre aortique est inférieur à 40 mm et que ce diamètre a peu varié durant la grossesse. Les recommandations européennes tendent vers une acceptation plus large de la voie basse avec un seuil de diamètre aortique allant jusqu'à 45 mm pour accepter cette voie [14].

Les césariennes sous anesthésie générale sont planifiées entre 37 et 38 SA si le diamètre aortique est supérieur à 40 mm ou si une anesthésie péridurale est techniquement impossible [10, 28]. Il est à noter qu'un remplacement aortique peut-être pratiqué dans le même temps que la césarienne dans le seul cas de la dissection aortique aiguë. L'accouchement est à réaliser dans un centre disposant d'une unité de chirurgie cardiaque.

En ce qui concerne la prise en charge dans le post-partum, il n'y a pas de contre-indication autres que celles connues à la prise de contraceptifs oraux : le syndrome de Marfan ne contre-indique pas les contraceptifs oraux. On évitera l'utilisation des dispositifs intra-utérins s'il existe une pathologie valvulaire prédisposant à l'endocardite.

Prise en charge anesthésique

La consultation d'anesthésie devra avoir été programmée tôt dans la grossesse afin d'avoir le temps d'évaluer la faisabilité d'une anesthésie locorégionale. Une ectasie durale peut en effet exister chez les femmes porteuses du syndrome de Marfan. Une IRM est alors nécessaire. De cette possibilité notamment dépendra le choix de la voie d'accouchement.

Lors du travail ou d'une césarienne, il est nécessaire de bien limiter les variations tensionnelles (péridurale et β -bloquants) car celles-ci majorent le risque de dissection aortique.

La prophylaxie de l'endocardite n'est pas indiquée systématiquement.

Cas particuliers

En cas de découverte d'une grossesse qui n'aura pas été programmée et qui n'aura pas fait l'objet d'un suivi précoce, une échographie cardiaque se doit d'être réalisée en urgence. Si le diamètre aortique

est inférieur à 45 mm, un calendrier de suivi de grossesse cardiologique et obstétrical sera établi. Si le diamètre est supérieur à 50 mm, la patiente devra être informée du risque vital que la grossesse lui fait courir et l'option de l'IMG discutée. S'il est décidé de poursuivre la grossesse, celle-ci devra faire l'objet d'une surveillance très étroite avec une extraction fœtale précoce après maturation pulmonaire. Si le diamètre est compris entre 45 et 50 mm, une discussion au cas par cas devra avoir lieu et, là encore, une césarienne sera programmée précocement après maturation pulmonaire fœtale.

En cas de progression du diamètre aortique pendant la grossesse, l'attitude dépendra du terme. Si l'âge gestationnel permet d'atteindre une zone de prématurité modérée, une extraction fœtale sera à programmer. Il s'agit d'une situation difficile, heureusement rare, qui nécessite une prise en charge décidée au cas par cas.

En cas de dissection aortique en cours de grossesse, l'attitude dépendra de l'âge gestationnel. Avant 25 SA, une chirurgie de la racine aortique en urgence sous circulation extracorporelle avec monitoring fœtal peropératoire sera réalisée, alors qu'après 25 SA, une césarienne en urgence associée à une chirurgie aortique dans le même temps seront réalisées. Les indications seront bien sûr adaptées à la clinique et l'hémodynamique maternelle.

En cas de recours à l'aide médicale à la procréation, le risque de grossesse multiple sera contrôlé par le transfert d'un seul embryon.

Conclusion

Le syndrome de Marfan nécessite une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée associant cardiologues, obstétriciens, généticiens, anesthésistes, psychologues et pédiatres. L'alliance thérapeutique entre l'équipe médicale et la patiente est la clef de voûte d'un bon suivi. En 2010, le CNGOF a publié des recommandations sur la prise en charge obstétricale des patientes porteuses de ce syndrome [23]. Les points essentiels en sont la prise en charge multidisciplinaire préconceptionnelle, post-conceptionnelle et péri-partum avec un accent sur le suivi échographique maternel et fœtal. Le traitement pharmacologique ne reposant finalement que sur la prescription de β -bloquant.

Le diagnostic pré-implantatoire et prénatal est encore débattu au sein des comités d'éthique. Les accidents maternels sont exceptionnels si une prise en charge suivant ces recommandations est appliquée, mais l'augmentation du risque de RCIU et de prématurité induite en est probablement une conséquence. Il est donc nécessaire que le suivi des patientes atteintes de syndrome de Marfan se déroule dans un centre de compétence et/ou de référence de niveau adapté, et que l'accouchement se réalise dans un centre disposant d'une unité de chirurgie cardiaque au besoin.

Références

- [1] Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991 ; 352 : 337-9.
- [2] Judge DP, Dietz HC. Marfan's Syndrome. *Lancet* 2005 ; 366 : 1965-76.
- [3] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 476-85.
- [4] Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995 ; 91 : 728-33.
- [5] Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary valve prolapse and Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 317-21.
- [6] Orphanet. Maladie de Marfan Pr Jondeau. www.orphanet.net.
- [7] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 476-85.
- [8] Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In : Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy*. New York, NY : Wiley-Liss ; 1998. p. 23.
- [9] Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967 ; 83 : 336-41.
- [10] Lind J, Wallenburg HC. The Marfan Syndrome and Pregnancy : a retrospective study in a dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 98 : 28-35.
- [11] Omnes S, Jondeau G, Detaint D, Dumont A, Yazbeck C, et al. Pregnancy outcomes among women with Marfan Syndrome. *Int J Gynecol Obst* 2013 ; 122 : 219-23.
- [12] Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, et al. Aortic dissection in pregnancy : analysis Of Risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 309-14.

- [13] Yetman AT, McCrindle BW. The prevalence and clinical impact of obesity in adults with Marfan syndrome. *Can J Cardiol* 2010; 26 : 137–9.
- [14] Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the task force on the management of cardiovascular diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32 : 3147–97.
- [15] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMet al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology; Association for European Paediatric Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 23 : 2915–7.
- [16] Barbara JM, Mulder LJ. Meijboom, pregnancy and Marfan Syndrome : An ongoing discussion. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 : 230–1.
- [17] Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 : 224–9.
- [18] Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Timmermans J, et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 110 : 53–9.
- [19] Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, et al. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 136 : 156–61.
- [20] Coron F, Rousseau T, Jondeau G, Gautier E. What do French patients and geneticists think about prenatal and preimplantation diagnoses in Marfan syndrome? *Prenatal Diagnosis* 2012; 32 : 1318–23.
- [21] Loeys B, Nuytinck L, Van Acker P, et al. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS) *Prenat Diagn* 2002; 22 : 22–8.
- [22] Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, et al. The European IVF- monitoring (EIM); Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2008 : results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012; 27 : 2571–84.
- [23] Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome de Marfan ou un syndrome apparenté. 3 juin 2010, coordonnateurs Pr G. Jondeau, Pr Jacques Lansac, pour le CNGOF.
- [24] Shores J, Kr Berger, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *N Eng J Med* 1994; 330 : 1335–41.
- [25] Lj Meijboom, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwindermann AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan Syndrome : a prospective study. *Eur Heart J* 2005; 26 : 914–20.
- [26] Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 : 541–7.
- [27] Roman MJ, Devereux RB, Kramer Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic dimensions in children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64 : 507–12.
- [28] Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, al-Suleiman SA, Rahman MS. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan Syndrome. *J Reprod Med* 2003; 48 : 723–8.

Dermatoses de la grossesse

L. Polivka, S. Hadj-Rabia

CHAPITRE **14**

PLAN DU CHAPITRE

Modifications dermatologiques physiologiques lors de la grossesse

- Hyperpigmentation
- Troubles vasculaires
- Troubles des phanères
- Autres troubles cutanés

Dermatoses spécifiques de la grossesse

- Généralités
- Éruption polymorphe de la grossesse
- Pemphigoïde gravidique
- Prurit gravidique et cholestase intra-hépatique
- Éruption atopique de la grossesse

Grossesse et maladies constitutionnelles de la peau

Médicaments dermatologiques et grossesse

- Molécules formellement contre-indiquées pendant la grossesse
- Molécules justifiant de précautions
 - Biothérapies
 - Immunosuppresseurs
- Molécules utilisées quel que soit le terme
 - Immunosuppresseurs et immunomodulateurs
 - antiviraux, scabicides et antifongiques
 - Anesthésiques locaux
 - Antihistaminiques

Conclusion

Points clés

- Penser à la pemphigoïde gravidique devant toute éruption urticarienne prurigineuse de localisation abdominale chez une femme enceinte.
- Adresser la patiente à un dermatologue pour avis et biopsie cutanée avec immunofluorescence directe.
- La possible négativation des examens immunologiques impose de débiter le traitement qu'après confirmation clinico-biologique du diagnostic.

Lorsqu'on évoque la peau et la grossesse viennent immédiatement à l'esprit les vergetures, le mélasma, ou masque de grossesse et le prurit. Ils résument à eux trois les difficultés que rencontrent l'obstétricien et le dermatologue dans la prise en charge des modifications et des maladies de la grossesse. Les vergetures, manifestations physiologiques, vont persister au-delà du terme et poser la question de la rançon esthétique de la grossesse; le mélasma ne régresse souvent que partiellement. Le prurit est, lui, le symptôme principal des dermatoses les plus fréquentes de

la grossesse. Il accompagne aussi bien le prurigo gravidique que la cholestase intra-hépatique avec son risque de morbi-mortalité.

À côté de ces dermatoses spécifiques, il est essentiel de se souvenir que des manifestations cutanées accompagnent de nombreuses autres maladies systémiques comme le lupus érythémateux aigu disséminé ou le syndrome de Gougerot, maladies dont le risque est essentiellement cardiologique fœtal. Ces maladies ne seront pas développées ici.

Des maladies dermatologiques constitutionnelles peuvent influencer sur la grossesse et son déroulement et, tout comme les médicaments contre-indiqués, ne doivent pas être méconnues.

Modifications dermatologiques physiologiques lors de la grossesse

Il est important de se souvenir que des modifications cutanées physiologiques accompagnent la grossesse. La peau va suivre la croissance utérine.

Des modifications pigmentaires, vasculaires, phanériennes et dermiques sont décrites.

Hyperpigmentation

La *linea nigra* est une pigmentation de la ligne verticale médiane abdominale présente chez 75 % des femmes enceintes.

Le *mélasma* ou *chloasma* ou « masque de la grossesse » est une hyperpigmentation hétérogène, jaune ocre à noir, de la partie supérieure du visage respectant la bordure du cuir chevelu. Il correspond à une hyperpigmentation épidermique par hyperfonctionnement des mélanocytes dont le nombre reste inchangé.

L'*hyperpigmentation gravidique* correspond à une augmentation de la pigmentation de régions classiquement plus pigmentées : aréoles mammaires, régions ano-périnéo-génitale et axillaire. Notons que les éphélides, lentigines et naevus peuvent être plus fortement pigmentés pendant la grossesse.

Troubles vasculaires

Les *angiomes stellaires* apparaissent entre le deuxième et le cinquième mois et disparaissent souvent spontanément dans les deux mois qui suivent l'accouchement. Ils sont situés dans les territoires drainés par la veine cave supérieure.

Les *varices*, présentes chez 40 % des patientes, sont favorisées par le terrain familial. Elles peuvent entraîner une dermite de stase et ne pas régresser complètement après la grossesse. Les angiomes superficiels ou sous-cutanés concernent 5 % des grossesses. Ce sont des hémangiomes qui régressent après l'accouchement.

Enfin, hémorroïdes et érythème palmaire sont plus fréquents.

Troubles des phanères

L'*effluvium télogène du post-partum* correspond à une chute de cheveux par déprivation hormonale, survenant de 1 à 5 mois après l'accouchement. L'alopécie brutale prédomine aux tempes et aux régions rétro-auriculaires. La repousse, le plus souvent complète, s'observe durant l'année qui suit. Il est essentiel d'éliminer une possible carence martiale.

L'*hypertrichose* correspond à l'augmentation quantitative de la pilosité féminine normale.

Les *ongles* sont plus fragiles ; leur croissance est accélérée. Une onycholyse distale et une hyperkératose sous-unguéale sont possibles.

Une *hyperactivité des glandes sébacées* et une diminution de l'activité des glandes sudorales apocrines, axillaires et inguinales, est rapportée. La sudation eccrine est modifiée dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution au décours de la grossesse.

Autres troubles cutanés

Les *vergetures* s'observent à partir du sixième mois de la grossesse surtout sur l'abdomen, la racine des cuisses et les seins. Elles correspondent à un étirement des fibres collagènes dermiques. L'érythème qui les accompagne s'atténue lentement en plusieurs années. L'atrophie ne disparaît jamais complètement.

Dermatoses spécifiques de la grossesse

Généralités

Les dermatoses spécifiques de la grossesse forment un groupe hétérogène de dermatoses inflammatoires prurigineuses exclusivement associées à la grossesse. Elles sont actuellement réparties en quatre groupes : l'éruption polymorphe de la grossesse, la pemphigoïde gravidique, la cholestase intra-hépatique et l'éruption atopique de la grossesse. Le prurit, dit gravidique, en est le maître symptôme (figure 14.1). Souvenons-nous, néanmoins, que le prurit gravidique physiologique concerne 20 % des femmes enceintes.

Au cours de la grossesse, l'inversion de la polarisation des lymphocytes T helper (profil TH2 > TH1) et les modifications cytokiniques qui en découlent expliquent l'augmentation de la fréquence des maladies auto-immunes durant cette période de la vie génitale féminine. Ces modifications immunitaires préviennent le rejet fœtal.

Éruption polymorphe de la grossesse

Elle débute classiquement au 3^e trimestre de la grossesse et est la plus fréquente des éruptions gravidiques (prévalence : 1/160 grossesses).

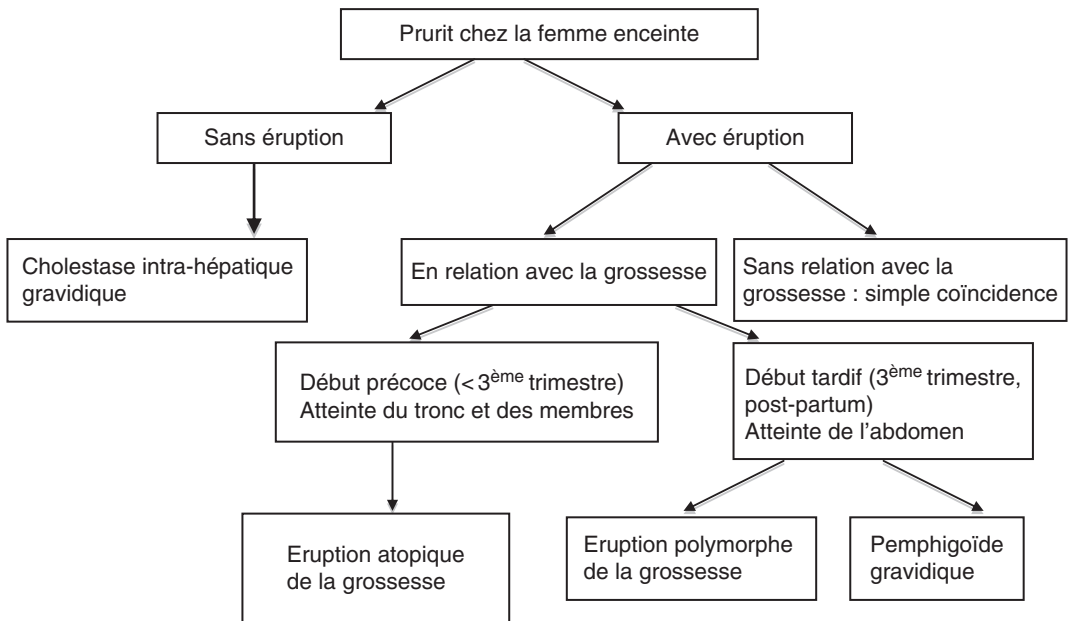


Figure 14.1. Algorithme des principales dermatoses prurigineuses de la grossesse. Modifié d'après Vaughan Jones et al.



Figure 14.2. Éruption polymorphe de la grossesse.

L'éruption commence sur l'abdomen, de préférence sur les vergetures, respecte le pourtour ombilical puis s'étend aux membres, au dos et aux seins (figure 14.2). L'éruption est polymorphe faite de papules urticariennes et de plaques érythémateuses non spécifiques. L'éruption régresse spontanément au cours des 6 semaines qui suivent l'accouchement. Le pronostic de la grossesse n'est pas modifié.

L'examen histologique n'est pas spécifique; l'immunofluorescence directe (IFD) permet, néanmoins d'écarter une pemphigoïde de la grossesse. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination.

Le traitement repose sur un l'association d'un antihistaminique oral et de dermocorticoïdes de classe forte, ou classe I (1 application/jour) jusqu'à disparition des lésions.

Pemphigoïde gravidique

La pemphigoïde gravidique résulte de la présence d'auto-anticorps dirigés contre une protéine, la BP180, des hémidesmosomes qui assurent, au sein de la jonction dermo-épidermique, la cohésion entre derme, d'origine mésodermique, et épiderme d'origine ectodermique. La pemphigoïde

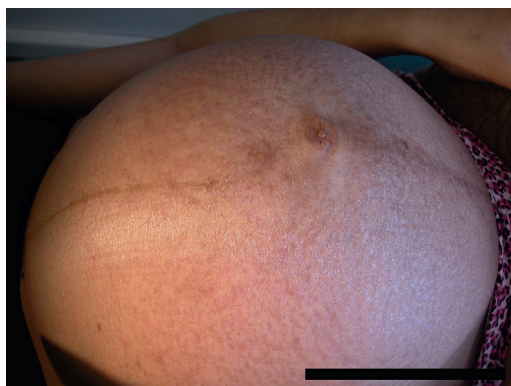


Figure 14.3. Pempfigoïde de la grossesse.

gravidique débute habituellement au cours du troisième trimestre de grossesse. Elle reste néanmoins décrite durant toute la grossesse voire pendant le post-partum. Sa prévalence est estimée de 1/2000 à 1/60000 grossesses.

Le prurit, intense, précède de quelques jours une éruption qui évolue par poussées. L'éruption régresse durant les 3 mois qui suivent l'accouchement et récidive classiquement lors des grossesses ultérieures si le partenaire est le même. D'abord péri-ombilicales et abdominales, les lésions, urticariennes puis vésiculo-bulleuses, diffusent à l'ensemble du tégument de manière symétrique (figure 14.3). Les muqueuses sont le plus souvent respectées. L'aggravation au moment de l'accouchement est classique. Exceptionnellement, la pempfigoïde gravidique est le syndrome paranéoplasique d'un choriocarcinome ou d'une grossesse molaire.

L'examen histologique permet le diagnostic en montrant une bulle sous-épidermique sans acantholyse ni nécrose du toit. L'IFD sur biopsie de peau périlésionnelle confirme le diagnostic, même en l'absence de bulles. Elle montre des dépôts linéaires de C3 le long de la membrane basale, parfois associés à la présence d'IgG. L'IFD montre le plus souvent la présence d'IgG dirigées contre la Membrane Basale (MB). Des anticorps anti-BP180 sont détectés grâce au test ELISA (encadré 14.1).

La morbidité foetale est liée à la possible insuffisance placentaire. Chez 5 à 10 % des nouveau-nés est rapportée une éruption vésiculo-bulleuse transitoire, identique à celle de la mère, résultat du transfert passif des anticorps pathogènes maternels.

ENCADRÉ 14.1.

Conduite à tenir devant une dermatose prurigineuse de la grossesse

Éliminer : dermatose courante, gale, dermatite de contact, éruption médicamenteuse, cholestase intra-hépatique.

Faire biopsie cutanée pour examen histologique et immunofluorescence directe (IFD).

Décision :

- ▶ IFD positive (bande de C3 $\pm$ IgG) :
 - pemphigoïde gravidique
- ▶ IFD négative :
 - éruption polymorphe de la grossesse,
 - éruption atopique de la grossesse (avant le 3^e trimestre, dosage des IgE).

Dans les formes modérées pauci-bulleuses, le traitement se limite à l'application de dermocorticoïdes de classe forte comme le clobétasol. Les formes plus étendues justifient une corticothérapie générale à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. La décroissance est lentement progressive. La limite entre formes modérées pauci-bulleuses et formes sévères reste l'objet de discussion. Au cours des formes sévères, le recours à des immunosuppresseurs (ciclosporine, l'azathioprine ou méthotrexate) est parfois nécessaire à l'issue de la grossesse en cas de corticorésistante.

Prurit gravidique et cholestase intra-hépatique

Maladie fréquente, 0,1 à 4 % des grossesses, au cours des 2^e et 3^e, la cholestase intra-hépatique doit être recherchée et éliminée devant tout prurit gravidique du fait la morbi-mortalité foeto-maternelle. Chez près de la moitié des patientes, des antécédents familiaux de prurit gravidique sont rapportés.

Le prurit, initialement intermittent et localisé aux paumes et aux plantes, va s'intensifier, devenir permanent et s'étendre à d'autres parties du tégument. Les lésions, non spécifiques, sont celles qui accompagnent le prurit : exco-riations, stries linéaires, papules de prurigo. Ce sont les classiques lésions de grattage. L'ictère cutanéomuqueux est inconstant. Les autres causes d'hépatopathie doivent être éliminées.

Le diagnostic est biologique : augmentation des sels biliaires et des transaminases.

Habituellement de bon pronostic, la cholestase intra-hépatique régresse rapidement dans le post-partum, mais peut récidiver dans 60 à 70 % lors des grossesses ultérieures. Elle peut également s'accompagner de lithiase biliaire et d'hémorragies de la délivrance par déficit en vitamine K et/ou en prothrombine. La surveillance obstétricale est justifiée par le risque de souffrance fœtale : prématurité, hypotrophie.

L'acide ursodésoxycholique (15 mg/kg/j) diminue le prurit, les anomalies hépatiques et réduit le risque de prématurité. Des antihistaminiques peuvent compléter le traitement antiprurigineux.

Éruption atopique de la grossesse

Ce groupe inclut le prurigo gravidique et la folliculite prurigineuse de la grossesse. La dermatite atopique est connue : dans 20 % des cas il s'agit alors d'une exacerbation de la maladie. Pour les autres 80 % des cas, il s'agit de la première manifestation de l'atopie.

Le *prurigo gravidique*, dont l'incidence est de 1 pour 300 grossesses, survient tout au long de la grossesse surtout au cours du 2^e trimestre. Localisés sur la face d'extension des membres, les papules et les nodules érythémateux parfois excoriés sont de taille variable. Le prurigo gravidique peut persister de plusieurs semaines à plusieurs mois après l'accouchement. Cette maladie ne présente aucun risque pour la grossesse. Les anti-histaminiques et les dermocorticoïdes de classe forte en sont le traitement symptomatique.

La *folliculite prurigineuse* est une éruption généralisée de papules folliculaires inflammatoires prurigineuses qui survient durant la période qui s'étend du quatrième au neuvième mois. L'aspect histologique est celui d'une folliculite aseptique. Le diagnostic différentiel est la folliculite d'origine infectieuse. Les dermocorticoïdes de classe forte, le peroxyde de benzoyle ou une photothérapie UVB TLO1 sont efficaces.

Pour ces deux maladies, l'IFD et l'histologie ne sont pas spécifiques. Le pronostic de la grossesse n'est pas modifié. Une augmentation des IgE totales est possible.

Grossesse et maladies constitutionnelles de la peau

Plus de 400 maladies cutanées d'origine génétique sont connues. L'obstétricien connaît bien les syndromes du fœtus Arlequin, dont le faciès est caractéristique à l'échographie anténatale et le syndrome du bébé collodion tous les deux annonciateurs d'une anomalie, parfois létale, de la maturation épidermique. L'ichtyose liée au chromosome X s'accompagne chez les femmes transmettrices d'une déhiscence du col utérin. D'autres génodermatoses doivent être connues pour permettre une grossesse et surtout un accouchement organisés.

- Retenons que la membrane amniotique contient des fibres collagènes qui sont l'un des constituants essentiels du derme. Une anomalie de ces fibres collagènes est à l'origine des syndromes d'Ehlers-Danlos qui peuvent s'accompagner d'une rupture prématurée de la poche des eaux.
- Le cutis laxa correspond à une fragmentation et une organisation anarchique des fibres élastiques. Ces fibres sont présentes dans le derme, la paroi utérine, etc. Une bonne rééducation périnéale chez les patientes atteintes est essentielle pour prévenir les prolapsus tardifs.
- Les épidermolyses bulleuses qui correspondent à une anomalie constitutionnelle de la jonction dermo-épidermique, essentiellement des hémidesmosomes, sont responsables d'une fragilité cutanée et muqueuse à l'origine de bulles, érosions et plaies. L'atteinte de la paroi vaginale est possible. Elle doit conduire à discuter la possibilité d'une césarienne chez les femmes atteintes.
- Enfin, signalons que le mamelon et les canaux galactophores sont d'origine ectodermique tout comme l'épiderme et ses dérivés. Certaines maladies dermatologiques s'accompagnent d'une diminution de la synthèse de lait par réduction du nombre de canaux galactophores et d'anomalies du mamelon qui gênent la tétée. Il faudra savoir évoquer une dysplasie ectodermique ou une incontinentia pigmenti.

Médicaments dermatologiques et grossesse

La poursuite, ou l'arrêt d'un traitement médicamenteux, reste source de question pour le praticien. Nous avons listé dans ce paragraphe les principales molécules utilisées en dermatologie, leurs indications et leur utilisation au cours de la grossesse. Certaines sont formellement contre-indiquées, d'autres peuvent être utilisées ou justifient de précautions.

Molécules formellement contre-indiquées pendant la grossesse

Les *rétinoïdes oraux*, acitrétine et isotrétinoïne, sont tératogènes. L'indication principale de l'acitrétine est le psoriasis, et celle de l'isotrétinoïne est l'acné. Les patientes doivent avoir une contraception orale dans le mois précédant la prescription et jusqu'à deux ans pour l'acitrétine et un an pour l'isotrétinoïne après l'arrêt du traitement.

Certains immunosuppresseurs et immunomodulateurs, méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide (Endoxan®).

La *podophyllotoxine* (Condylina®), utilisée pour le traitement local des condylomes, est contre-indiquée du fait du risque de diffusion systémique.

Molécules justifiant de précautions

Biothérapies

En cas d'indication maternelle formelle, et en l'absence d'autre possibilité thérapeutique comme la corticothérapie, les anti-TNFalpha (etanercept/adalimumab/infliximab) peuvent être utilisés pendant la grossesse. L'adalimumab et l'infliximab traversent la barrière placentaire. Les nouveau-nés doivent, alors, être considérés comme immunodéprimés jusqu'à 6 mois après la dernière injection maternelle reçue pendant la grossesse.

Immunosuppresseurs

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) peut être utilisé après le 1^{er} trimestre de grossesse.

L'utilisation d'immunosuppresseurs, ou d'immunomodulateurs augmente le risque d'infections materno-fœtales.

Molécules utilisées quel que soit le terme

Les *corticoïdes* peuvent être utilisés sous toutes leurs formes : oraux, topiques quelle que soit leur classe, injectables. Il importe de prêter attention au risque accru de vergetures.

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

La ciclosporine (Néoral®) et l'azathioprine (Imurel®) peuvent être utilisés en l'absence d'autre possibilité thérapeutique. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®), médicament clé de certaines maladies auto-immunes comme le lupus, les connectivites mixtes et la dermatomyosite, la colchicine et la dapsone, à la dose efficace la plus faible possible, peuvent être utilisées.

antiviraux, scabicides et antifongiques

Les antiviraux, valaciclovir et l'aciclovir, les scabicides (ivermectine; Stromectol®), sont utilisés durant toute la grossesse.

Concernant les antifongiques, l'amphotéricine B peut être utilisée. La griséofulvine, tératogène chez l'animal, est déconseillée. Les autres antifongiques systémiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, terbinafine) sont déconseillés. Par voie locale, il n'y a probablement pas grand risque, mais les laboratoires pharmaceutiques sont excessivement prudents. Ainsi, le kétocazole topique (Kétoderm®) est déconseillé par le fabricant. La ciclopiroxolamine (Mycoster®), en l'absence d'études chez la femme enceinte, est également déconseillée. Le miconazole (Daktarin®), l'éconazole (Pevaryl®), la nystatine (Mycostatine®), le clotrimazole (Trimysten®), l'omiconazole (Fongamil®) peuvent être prescrits sans restriction.

Anesthésiques locaux

La lidocaïne par voie sous-cutanée ou en application locale peut être utilisée quel que soit le terme.

Antihistaminiques

La dexchlorphéniramine (Polaramine®), la mequitazine (Primalan®), la desloratadine (Aerius®), la cétirizine et la lévocétirizine (Xyzall®) peuvent être utilisées.

Conclusion

De nombreuses dermatoses, spécifiques ou non, peuvent survenir ou s'aggraver au cours de la grossesse. L'interaction entre obstétricien et dermatologue est essentielle d'autant plus que les examens dermatologique et obstétrical imposent à la patiente de se dévêtir presque complètement. En d'autres termes, à côté du dermatologue, l'obs-

tétricien est le second spécialiste à accéder à la peau des femmes enceintes.

Bibliographie

- Kamoun MR, Fazaa B. Dermatoses de la grossesse. In : Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker, D Thomas L, eds. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 5e édition. Paris : Masson. p. 924–30.
- Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Maladies bulleuses auto-immunes, pemphigoïde de la grossesse. Janvier 2011. (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_pemphigoide_de_la_grossesse.pdf).
- Vaughan-Jones S, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. *BMJ* 2014; 348 : g3489.

Syndrome de Turner

CHAPITRE **15**

L. Duranteau, H. Fernandez

PLAN DU CHAPITRE

Présentation de la pathologie

- Épidémiologie et déterminisme génétique
- Caractéristiques cliniques dans l'enfance
- Insuffisance ovarienne
- Autres atteintes dans le syndrome de Turner

Syndrome de Turner à l'âge adulte

La grossesse au cours du syndrome de Turner

- Complications au cours de la grossesse au cours du syndrome de Turner
- Données épidémiologiques
- Complications cardio-vasculaires au cours de la grossesse
- Affections endocriniennes
- Hépatite et cholestase

Risques et conséquences sur la morbidité fœtale et périnatale

Avis préconceptionnel

- Consultation de génétique
- Bilan préconceptionnel
- Conditions au don d'ovocytes

Suivi de la grossesse

- Principes de suivi de la grossesse au cours du syndrome de Turner
- En cas de complication cardio-vasculaire au cours de la grossesse
- Modalités d'accouchement
- Suivi en post-partum

Conclusion

Points clés

- L'insuffisance ovarienne précoce est, avec le déficit statural, la principale atteinte dans le syndrome de Turner. Les grossesses spontanées sont rares et associées à un taux élevé de fausses couches.
- La possibilité d'obtenir une grossesse avec don d'ovocytes a mis en évidence des complications cardiovasculaires au cours de la grossesse, en particulier celle de dilatation et de rupture aortique pouvant être fatale.
- En conséquence, la possibilité d'une grossesse avec don d'ovocytes doit être proposée après une évaluation rigoureuse en particulier cardiologique, et une concertation pluridisciplinaire. Cette évaluation est encadrée par des recommandations nationales.
- Le suivi de la grossesse est focalisé sur la surveillance échographique de l'aorte et de la pression artérielle. Un diabète gestationnel et une dysthyroïdie seront recherchés de principe.

- Le risque de césarienne est élevé en raison de la disproportion fœto-pelvienne et de la survenue de complications. En cas de dilatation de l'aorte, la naissance prématurée sera discutée.
- La surveillance cardiologique doit être poursuivie en post-partum.

Le syndrome de Turner (ST) est une maladie génétique rare qui résulte d'une absence totale ou partielle d'un chromosome X souvent à l'origine d'interruptions spontanées de grossesses. La petite taille et l'insuffisance ovarienne sont les signes cardinaux du syndrome. La grossesse est une préoccupation majeure des jeunes femmes présentant un syndrome de Turner. La chance d'une fertilité spontanée même si elle dépend probablement de la sévérité des anomalies chromosomiques, est très faible. La grossesse avec don d'ovocytes représente la seule possibilité pour ces femmes d'obtenir une grossesse. L'augmentation du recours au don d'ovocytes a mis en évidence

les complications graves et potentiellement fatales associées à la grossesse dans le syndrome de Turner. Ces complications essentiellement cardiovasculaires, ont amené l'ensemble des professionnels, des sociétés savantes d'obstétrique et d'AMP à établir des recommandations de prise en charge de la grossesse dans le syndrome de Turner [1, 2].

Présentation de la pathologie

Épidémiologie et déterminisme génétique

On estime la fréquence du syndrome de Turner à 1/2500 naissances filles. Le syndrome regroupe une hétérogénéité de formules chromosomiques dont les principales sont présentées dans le [tableau 15.1](#).

Caractéristiques cliniques dans l'enfance

Le syndrome de Turner est caractérisé par l'insuffisance staturale et l'insuffisance ovarienne mais aussi d'autres atteintes très caractéristiques. La présentation clinique varie selon l'âge au moment du diagnostic. Le diagnostic peut être fait en prénatal ([tableau 15.2](#)).

Tableau 15.1. Principaux caryotypes caractéristiques du syndrome de Turner (d'après [27]).

Caryotype	Prénatal	Post-natal
45X	64 %	47 %
45X/46XX	22 %	17 %
45X/46Xi(Xq) ; 46Xi(Xq) ; 45X/46Xi(Xq)/47XiXqi(Xq) etc	4 %	12 %
45X/46del(X) ; 46Xdel(X)	7 %	8 %
45/46XX/47XXX ; 45X/47XXX 45X/46XX/47XXX/48XXXX	2 %	5 %
45X/46Xr(X)	< 1 %	6 %
45X/46XY		3 %
avec SRY +		3 %

À la naissance, le lymphoedème et le coarctation de l'aorte sont les principales anomalies qui font évoquer le diagnostic d'autant plus si elles sont associées à un palais ogival, une déformation de Madelung (radius), un 4^e métacarpe court, une malformation cardiaque ou un rein en fer à cheval.

Le traitement par l'hormone de croissance de la petite taille associée au ST a permis d'atteindre une taille moyenne de 154 cm [3, 4].

Insuffisance ovarienne

À la puberté, c'est l'absence de développement pubertaire ou l'aménorrhée primaire qui fait évoquer le diagnostic. Une puberté complète s'observe dans environ un tiers des cas, une ménarche avec des cycles réguliers survient dans moins de 20 % des cas, plus souvent en cas de mosaïcisme (32 %) mais aussi en cas de monosomie (14 %) [5]. L'aménorrhée secondaire voire l'infertilité représentent encore trop souvent le motif de diagnostic. Les grossesses spontanées sont rares. Ces grossesses spontanées sont observées en général dans le cas de caryotypes mosaïques; elles peuvent également survenir aussi en cas de monosomie 45X ou de caryotype avec un fragment d'Y. La physiopathologie de l'insuffisance ovarienne dans le ST est celle d'une atrésie accélérée des follicules qui débiterait quelques semaines avant la naissance [6]. Des follicules sont toutefois observés dans des biopsies de tissu ovarien chez les jeunes filles Turner [7]; cette observation suggère l'intérêt d'une préservation de tissu ovarien, à l'étude actuellement en France [8].

Chez des jeunes filles dont la fonction ovarienne est normale (caryotype mosaïque ou anomalies structurales peu sévères), une cryoconservation

Tableau 15.2. Signes d'appel échographiques en anténatal (d'après [1]).

Nuque épaisse, hygroma kystique, hydrops fœtal (anasarque)
Coarctation aortique, anomalies cardiaques gauches
Anomalies rénales : rein en fer à cheval, agénésie ou ectopie rénales
Brachycéphalie
Polyhydramnios, oligohydramnios
Retard de croissance modéré

ovocytaire avec une stimulation ovarienne préalable a pu être réalisée par différentes équipes [9–11] mais nous ne disposons pas de résultat en termes de grossesses issues de ces procédures.

Autres atteintes dans le syndrome de Turner

D'autres atteintes d'organes sont fréquemment observées dans le syndrome de Turner dont la fréquence n'est pas déterminée de façon précise (tableau 15.3) et dépend probablement du caryotype. Ces atteintes sont à rechercher de principe au diagnostic [12, 13].

Syndrome de Turner à l'âge adulte

Selon les données d'une étude, la mortalité des femmes ayant un syndrome de Turner est augmentée d'un facteur 3 comparé aux femmes de même âge en raison des complications cardiovasculaires liées aux anomalies congénitales, à l'hypertension artérielle, à l'athérosclérose [14]. Des affections auto-immunes, principalement dysthyroïdies (hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto, plus rarement hyperthyroïdie), rhumatologiques et/ou digestives (MICI), un diabète,

Tableau 15.3. Principales atteintes d'organe en dehors des anomalies morphologiques et leur fréquence dans le syndrome de Turner (d'après Gravholt [28]).

Organe	Type d'atteinte	Fréquence (%)
Taille	Retard statural/petite taille	95–100
Gonades	Retard ou absence de puberté	85
	Insuffisance ovarienne prématurée et infertilité	98
	Carence estrogénique chronique	95*
Métabolisme	Intolérance au glucose /DT2	15–50/10
Glandes endocrines	DT1	?
	Thyroïdite/hypothyroïdie	15
Tube digestif	Maladie cœliaque	8
	Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)	2–3
Foie	Élévation des enzymes hépatiques	50–80
Peau	Lymphœdème	25
	Nævi multiples	25
	Vitiligo	5
	Alopécie	5
Oreille	Otites	60
	Surdité	30
Cœur et Vaisseaux	HTA	50
	Bicuspidie aortique	14–34
	Coarctation de l'aorte	7–14
	Dilatation aortique	3–42
Rein	Rein en fer à cheval	10
	Duplication pyélocalicielle...	15
	Agénésie ou ectopie rénale	3
SNC	Troubles de l'apprentissage	40
	Instabilité émotionnelle	40
	Troubles cognitifs	?

peuvent apparaître au cours de l'évolution, le plus souvent à l'âge adulte. Les malformations rénales peuvent être responsables d'insuffisance rénale à l'âge adulte. La fonction hépatique est souvent altérée de façon aspécifique : élévation des enzymes hépatiques avec ou sans stéatose hépatique ; plus rarement, l'atteinte hépatique est associée à une hypertension portale (anomalies veineuses). Ces atteintes multiples sont responsables d'une morbidité qui rend nécessaire un suivi à l'âge adulte et la transition après la pédiatrie apparaît déterminante.

Le diagnostic de syndrome de Turner est d'ailleurs parfois réalisé à l'occasion d'un bilan d'infertilité, lorsque l'insuffisance ovarienne est passée inaperçue car tardive ou masquée.

Nous ne parlons pas des anomalies chromosomiques de l'X découvertes au cours d'un bilan systématique pour une infertilité (mosaïcismes de bas grade). Il n'existe pas de données cliniques de ces femmes ou de leurs grossesses, mais il s'agit probablement d'une population différente pour lequel peut se poser néanmoins la question de réaliser un bilan préconceptionnel comparable aux femmes ayant un ST au cours d'une demande de don d'ovocytes.

Les données sur le risque de cancer et de cancer du sein dans cette population sont limitées mais il n'est pas mis en évidence de risque plus élevé de cancer [15, 16].

La grossesse au cours du syndrome de Turner

Complications au cours de la grossesse au cours du syndrome de Turner

Données épidémiologiques

La fréquence des grossesses spontanées au cours du ST est estimée de 1,4 à 7,6 % selon les registres et les cohortes étudiées [17–19]. Ces grossesses sont associées à un risque élevé de fausses couches (29 %), de malformation (20 %) et de mort fœtale (7 %) [20]. L'expérience des grossesses après don d'ovocyte a mis en évidence des problématiques spécifiques au ST avec une mortalité maternelle élevée. En effet, le risque de décès par

dissection ou rupture aortique estimé à 2 % [21, 22] est 100 fois supérieur au risque des femmes de la population générale.

Complications cardio-vasculaires au cours de la grossesse

Alors qu'il existe un risque de dissection aortique à tout moment chez une femme présentant un syndrome de Turner, la grossesse va augmenter très fortement le risque de rupture aortique [23], en particulier si elle est associée à une HTA gravidique ou une pré-éclampsie qui sont fréquentes au cours du don d'ovocyte. Selon l'étude multicentrique française, la mortalité a été de 2/93 cas par rupture aortique ; l'hypertension artérielle a été la complication la plus fréquente : 37,8 % (avec 21 % de pré-éclampsie) et seulement 40,2 % des grossesses, n'avait eu aucune complication [24]. Ces données sont comparables à celles d'une cohorte nordique où il a été observé 35 % d'HTA gravidique, dont 20 % de pré-éclampsie [25]. Les registres des grossesses chez les femmes ayant un syndrome de Turner rapportent une recherche insuffisante de ces anomalies cardiaques et/ou aortiques avant le don d'ovocyte [24, 25]. Le bilan préconceptionnel ainsi que le suivi doivent cibler la recherche d'une dilatation aortique et d'une HTA. Dans les cas de dissection rapportés, le diamètre aortique mesuré par IRM au niveau de l'artère pulmonaire droite était supérieur à 25 mm² ou 35 mm en moyenne 3 ans avant la dissection. Ce risque est majoré en fin de grossesse et 50 % des dissections aortiques au cours de la grossesse surviennent au 3^e trimestre ou dans le post-partum.

Affections endocriniennes

Les dysthyroïdies, essentiellement hypothyroïdies (thyroïdite de Hashimoto associé à des taux d'anticorps anti-TPO très positifs), sont fréquentes au cours du syndrome de Turner : l'hypothyroïdie existe préalablement à la grossesse ou survient au cours de la grossesse (dépistage de principe) ou du post-partum : dans tous les cas, le traitement doit être adapté comme pour toute hypothyroïdie au cours de la grossesse. La prévalence du diabète (plutôt diabète de type 2 mais aussi diabète auto-immun ou de type 1) est également plus élevée chez les femmes ayant un

syndrome de Turner, mais il n'a pas été décrit que le diabète gestationnel était plus fréquent ou plus compliqué. Néanmoins, en raison de la morbidité cardiovasculaire associée, le diabète gestationnel sera dépisté de principe avant et entre la 24^e et la 28^e.

Hépatite et cholestase

Les hépatites ou cholestases hépatiques sont fréquentes préalablement à la grossesse; la cause et la physiopathologie (en dehors de la stéatose) de cette atteinte ne sont pas connues. La grossesse peut entraîner l'aggravation de cette hépatopathie.

Risques et conséquences sur la morbidité fœtale et périnatale

Les principales conséquences fœtales des grossesses rapportées chez les femmes ayant un syndrome de Turner sont : en dehors des fausses couches, la mort fœtale in utero, la prématurité et le retard de croissance intra-utérin (RCIU). Selon l'étude rétrospective française, le taux de prématurité est de 38 % et corrélé à l'existence d'une pré-éclampsie; 27,5 % des enfants nés avaient un RCIU [24]. Selon le registre suédois, une légère

prématurité et un plus faible poids à la naissance (~200 g) sont observés en comparaison à des grossesses témoins mais sans différence dans le taux de RCIU ou d'anomalies congénitales; la mortalité périnatale observée est de 1,5 % contre 0,9 % dans le groupe témoin [22].

Avis préconceptionnel

Consultation de génétique

Lorsqu'une fertilité spontanée peut être envisagée (ou en cas de souhait de préservation de fertilité par cryoconservation de tissu germinale), une information sur le risque de transmission d'anomalies chromosomiques, le risque plus élevé de trisomie 21 et de la possibilité en conséquence d'un diagnostic prénatal en cas de grossesse évolutive, est souhaitable. Ces anomalies chromosomiques seraient à l'origine des fausses couches fréquentes.

Bilan préconceptionnel

Le bilan préconisé est présenté dans le [tableau 15.4](#).

Tableau 15.4. Recommandations du CNGOF et de l'Agence de la Biomédecine [1].

1 - Bilan préconceptionnel			
Type de bilan	Clinique	Examens paracliniques	Recherche spécifique
Général	Poids, taille, IMC		obésité
Cardiovasculaire	FC, auscultation PA : au repos ECG : mesure du QT	Holter tensionnel si besoin Échographie cardiaque et angio-IRM : évaluation du calibre aortique, anomalies aortiques (bicuspidie, anévrisme, etc.), anomalie du retour veineux	HTA Dilatation aortique Coarctation aortique bicuspidie
Endocrinien	TSH, T4L, Ac anti-TPO Glycémie à jeun HbA1c si diabète		Hypothyroïdie, rarement hyperthyroïdie Diabète gestationnel
Hépatique	Transaminases, GGT, PAL	Échographie hépatique en cas d'anomalies	Hépatite
Rénal	PA Fonction rénale	Iono. créatininémie Protéinurie, ECBU Échographie Échographie des artères rénales si HTA	Insuffisance rénale Malformation (rein en fer à cheval), dilatation, hydronéphrose, Sténose des artères rénales

(Suite)

Tableau 15.4. Suite.

1 - Bilan préconceptionnel			
Type de bilan	Clinique	Examens paracliniques	Recherche spécifique
Gynécologique	Examen	Frottis cervicaux Mensuration utérine Échographie utérine Écho 3D, hystéroscopie au besoin	Épaisseur endomètre Recherche malformation utérine
2 - Contre-indications à la grossesse			
Cardiovasculaire :		Hépatique :	
ATCD d'aorte opérée, ATCD de dissection aortique Dilatation aortique (diamètre aortique > 25 mm/m ² ou 35 mm) Coarctation aortique HTA traitée et non contrôlée		Hypertension portale	

Conditions au don d'ovocytes

Les contre-indications à la grossesse avec don d'ovocyte chez les femmes ayant un ST sont listées dans le [tableau 15.4](#) (4.2); elles sont représentées par les situations comportant des risques de complication grave au cours de la grossesse ou dans le post-partum, principalement l'existence d'une dilatation de l'aorte et d'une HTA non contrôlée. Dans tous les cas, un seul embryon sera transféré pour éviter les grossesses multiples. Enfin, en cas d'hypoplasie utérine ou de T-Shaped utérus, il est parfois utile de discuter la réalisation d'une plastie hystéroscopique d'agrandissement.

Suivi de la grossesse

Principes de suivi de la grossesse au cours du syndrome de Turner

Compte tenu de la morbidité maternelle et du risque de complication cardio-vasculaire fatale, des principes de suivi ont été établis [1] : la surveillance est multidisciplinaire et ciblée d'une part sur l'évolution des paramètres cardiovasculaires (PA à chaque consultation, échographie à la fin à 12 et 22 semaines et mensuellement au cours du dernier trimestre pour l'évaluation du calibre aortique) et d'autre part en fonction d'une pathologie associée pré-existante ou apparue au cours de la grossesse : diabète, dysthyroïdie, hépatopa-

thie. En raison du haut risque de complications, il est souhaitable d'orienter la patiente vers une maternité de niveau 2 ou 3. La patiente sera informée de la possibilité accrue de césarienne.

En cas de complication cardio-vasculaire au cours de la grossesse

Avant 25 SA, en cas de dissection aortique, une chirurgie en urgence sous circulation extracorporelle (CEC) est réalisée malgré le risque de décès fœtal ou maternel. Après 25 SA, une extraction par césarienne suivie immédiatement d'une chirurgie par CEC est réalisée imposant la pratique de la césarienne et la réanimation néonatale au sein d'un bloc chirurgical cardio-thoracique. Lorsque le diamètre aortique devient supérieur à 25 mm/m² ou > 35 mm ou en cas d'augmentation du diamètre > 10 % entre deux échographies transthoraciques bidimensionnelles, une hospitalisation est nécessaire avec une concertation pour réaliser une naissance prématurée. Entre 25 et 34 SA, une maturation pulmonaire fœtale par une corticothérapie durant 48 heures doit être réalisée avant la césarienne.

Modalités d'accouchement

Il existe un risque accru de césarienne en raison de bassin généralement rétréci ou de complications médicales survenant au décours de la gros-

sesse. La réalisation d'une césarienne est estimée à 85 % des cas. Le risque d'intubation difficile ou de rachianesthésie difficile due aux anomalies du rachis rendent l'anesthésie difficile et impose une concertation pluridisciplinaire. La date de césarienne est discutée après 34 SA et dépendra de l'état cardiovasculaire maternel. En cas d'accouchement par voie basse, en l'absence de disproportion fœto-pelvienne, un monitoring de la pression artérielle doit être réalisé. Une aide à l'expulsion par ventouse ou forceps est recommandée.

Suivi en post-partum

Les enjeux du suivi après l'accouchement restent liés au risque cardio-vasculaire, même en l'absence de complication au cours de la grossesse. La surveillance clinique et échographique doit être réalisée dans les 8 à 15 jours post-partum, puis en fonction des résultats. Des cas de rupture aortique dans le post-partum sont rapportés [21, 26]. Un bilan thyroïdien est réalisé de principe dans les 3 mois post-partum. Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement sauf éventuellement en cas de traitement d'une HTA (bêtabloquant). Dans les cas rares de grossesse spontanée, une contraception sera recommandée. Dans le cas d'un don d'ovocyte, le traitement hormonal de substitution sera repris à distance pour éviter toute complication de thrombose. Enfin, il est raisonnable de proposer un accompagnement et un soutien psychologique à ces femmes après leur grossesse, d'autant plus si l'évolution a été compliquée. Aucune donnée n'est disponible sur l'impact à long terme de la grossesse sur l'état de santé et la qualité de vie de ces femmes.

Conclusion

En raison de l'insuffisance ovarienne prématurée, les grossesses spontanées sont rares au cours du syndrome de Turner. Ces femmes peuvent recourir au don d'ovocyte. Compte tenu des complications cardiovasculaires graves qui peuvent survenir au cours de la grossesse, la prise en charge préconceptionnelle et le suivi pendant la grossesse sont déterminants. L'information doit être délivrée aux jeunes filles et leurs familles au cours de leur suivi médical; que même si le recours au don est

possible, la discussion de l'indication sera approfondie au moment du projet de grossesse même en l'absence d'anomalie objectivée dans l'enfance car la dilatation aortique survient souvent ultérieurement. Le bilan préconceptionnel est défini par des recommandations nationales. Dans l'attente de données de grossesses planifiées et surveillées selon ces recommandations, les grossesses restent associées à un risque cardiovasculaire majeur. Enfin, les conséquences à long terme sur le statut cardio-vasculaire, la qualité de vie et l'impact psychologique des grossesses chez les femmes présentant un syndrome de Turner ne sont pas connues et méritent d'être étudiés.

Toute grossesse observée doit être déclarée au registre Turner : crmerc.turner@rdb.aphp.fr. En cas d'événement indésirable, une déclaration sera faite à l'Agence de Biomédecine (JO n° 0301 du 27 décembre 2008, page 20184, texte n° 69).

Références

- [1] Syndrome de Turner et grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. <http://www.agence-biomedecine.fr/> Agence de Biomédecine 2009.
- [2] Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy : clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 152 : 18–24.
- [3] Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome : twenty years after, what can we tell our patients? J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 : 3793–4.
- [4] Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. Eur J Endocrinol 2011; 164 : 891–7.
- [5] Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 : 1810–3.
- [6] Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smits J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45, X karyotype. Fertil Steril 2004; 81 : 1112–9.
- [7] Borgstrom B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome : prognostic signs of the presence of ovarian follicles. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 : 74–80.
- [8] Donnez J, Squifflet J, Kerbrat G, Jadoul P. Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45, XO/46,

- XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 1407–11.
- [9] Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG* 2010 ; 117 : 238–42.
- [10] El-Shawarby SA, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome : another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. *BJOG* 2010 ; 117 : 234–7.
- [11] Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 753, e15–9.
- [12] Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5966–71.
- [13] Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome : insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 167 : 517–22.
- [14] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain : a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 4735–42.
- [15] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain : a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 239–46.
- [16] Hagman A, Kallen K, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K, Barrenas ML, Wennerholm UB. Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 1961–73.
- [17] Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999 ; 31 : 106–10.
- [18] Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Gen* 2002 ; 61 : 35–9.
- [19] Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome : the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2251–6.
- [20] Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility : current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001 ; 7 : 603–10.
- [21] Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome : a national survey. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 498–501.
- [22] Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, et al. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 3475–82.
- [23] Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome : two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Gen* 2007 ; 44 : 745–9.
- [24] Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation : insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E260–7.
- [25] Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, Pinborg A, Bergh C, Aittomaki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome : a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 1598–609.
- [26] Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsaris V, et al. Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 929, e5–7.
- [27] Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 151 : 657–87.
- [28] Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005 ; 1 : 41–52.

PLAN DU CHAPITRE

Prise en charge

- Généralités
- Différentes aides
- Efficacité des aides
- Traitements substitutifs nicotiniques
- Post-partum
- Éléments de prise en charge

Conclusion

Généralités

Physiopathologie de l'atteinte fœtale

Catégories de consommation

Syndrome d'alcoolisation fœtale

Conséquences obstétricales

Conséquences cognitives et comportementales à long terme

- Alcoolisations importantes
- Alcoolisations légères à modérées
- Binge drinking

- Dépistage des patientes
- Circonstances du dépistage
- Méthodes de dépistage

Traitement et post-partum

- Découverte d'alcoolisation pendant la grossesse
- Accouchement et post-partum

Conséquences périnatales des différentes substances psycho-actives

- Opiacés
- Cocaïne, crack
- Cannabis
- Autres substances psycho-actives
- Benzodiazépines
- Amphétamines « festives » (ecstasy)
- Offre de soins
- Dépistage
- Organisation du suivi
- Accueil du nouveau-né
- Retour au domicile

Conclusion

16.1. Tabagisme et femmes enceintes

G. Grangé, I. Berlin, en partenariat avec la Société Française de Tabacologie

Points clés

La lutte contre le tabac requiert les interventions de façon prioritaire :

- améliorer les connaissances de professionnels de santé;
- orienter et renforcer les liens avec les unités de tabacologie et d'addictologie;
- inclure le conjoint dans la prise en charge;
- utiliser des substituts nicotiniques en cas de dépendance nicotinique;
- faire de la prévention à la rechute un enjeu majeur pour les patientes ayant réussi leur sevrage sans l'aide des professionnels.

Dans la plupart des pays européens, le tabagisme en cours de grossesse est la principale cause évitable de morbidité périnatale. Il a été montré, en effet, que la consommation de tabac augmentait la probabilité de grossesse extra-utérine, de fausse couche, d'accouchement prématuré, de mort fœtale in utero, de petits poids de naissance et de mort subite du nourrisson [1, 2]. Ainsi, le tabagisme in utero multiplie ainsi par deux le risque de mort subite du nourrisson. On sait également que les femmes fumeuses sont moins candidates à l'allaitement, et qu'en cas d'allaitement, les nourrissons sont plus rapidement sevrés [3].

En France, environ un tiers des femmes en âge de procréer fume régulièrement ou occasionnellement. Chez les femmes enceintes, presque la moitié des fumeuses habituelles cesse sa pratique toxique, aboutissant à 17 % de fumeuses jusqu'à la fin de la grossesse. Parmi les femmes fumeuses enceintes, un tiers fume au moins dix cigarettes par jour [4]. Il existe une inégalité psychosociale devant le tabac, puisque les femmes qui fument sont plus jeunes, plus souvent célibataires, et ont un niveau socio-économique inférieur à celui des non-fumeuses [5].

La grossesse est considérée comme l'événement majeur de la vie des femmes pouvant intervenir dans leur arrêt du tabagisme, puisque presque la moitié réussit le sevrage avant même la 1^{re} visite médicale. Cette population de femmes sevrées au 1^{er} trimestre est particulière : elle fume moins, a déjà connu une période de sevrage par le passé, a un partenaire plus souvent non fumeur, est mieux soutenue par l'entourage, et connaît mieux les effets nocifs du tabac. Certes, bien des femmes arrêtent spontanément de fumer en début de grossesse, mais l'immense majorité recommence après la naissance ou dans l'année qui suit. Si l'effet bénéfique de la grossesse a ainsi quasiment disparu au bout d'un an, la raison en est peut-être que l'on accorde moins d'attention à ces patientes qui ont réussi à se sevrer seules. La prévention de la rechute constitue donc un axe de travail et d'aide, sinon capital, du moins tout aussi important [6].

Enfin, si ce n'est surtout, les médecins sont très peu investis dans l'aide au sevrage tabagique des femmes enceintes. Une étude de 2000 rapporte qu'en cas de tabagisme, le conseil minimal n'était pratiqué que dans 16 % des cas, avec 7 % des femmes dirigées vers un tabacologue et seulement 0,5 % ayant bénéficié d'un traitement de substitution nicotinique [7]. L'enjeu tabacologique de la consultation préconceptionnelle devrait être considéré comme prioritaire : il serait opportun d'utiliser cette consultation pour informer les femmes sur les risques du tabagisme, car leur méconnaissance en ce domaine est élevée, notamment pour ce qui a trait à l'hypofertilité [8]. Ou encore, il faudrait accompagner toute prescription de pilule d'une information qui utilise au moins le conseil minimal d'arrêt. Les professionnels de santé devraient pouvoir donner conseils et informations à toutes les femmes

enceintes fumeuses, et ce tout au long de la grossesse : toutes les actions engagées ont un effet sur le taux de sevrage, quel que soit l'âge gestationnel. Le rôle de l'entourage est important. Il peut, bien sûr, être la source d'exposition passive. Il doit soutenir la femme fumeuse non seulement dans le vécu de la grossesse et ses difficultés mais aussi dans son initiative de sevrage tabagique et dans le maintien de l'abstinence. C'est pourquoi l'aide au sevrage devrait être élargie au père et aux membres de la famille qui vivent avec la patiente. Chacun d'eux devrait comprendre les conséquences pour le nouveau-né et pour eux-mêmes. Quand le conjoint arrête de fumer au cours de la grossesse de sa compagne, le taux de réussite de sevrage chez la femme est maximum.

Prise en charge

Généralités

Un des obstacles majeurs au dialogue concernant le sevrage tabagique est la crainte de froisser ou de blesser la femme enceinte car l'échec d'un sevrage peut être ressenti comme culpabilisant, tant pour la patiente que pour le médecin. Il convient de poser des questions qui aident le fumeur à savoir où il en est dans l'histoire de son tabagisme plutôt que de donner des ordres ou conseils qui seront ressentis comme culpabilisants. Une substitution nicotinique adaptée est une aide souvent nécessaire chez la femme enceinte pour le sevrage tabagique. Afin d'adapter la posologie, il convient d'évaluer la dépendance avant la grossesse et parfois d'objectiver le niveau d'intoxication par le taux de CO expiré. Un suivi rapproché et l'adaptation des traitements se fait idéalement selon les symptômes cliniques.

Différentes aides

Les interventions médicales pour l'aide à l'arrêt sont essentiellement des aides individualisées. Elles sont de plusieurs types :

- conseils et informations délivrés à la patiente sur des supports variés : fiches, ressources électroniques ou appels téléphoniques, accompagnés de thérapie comportementale ou d'aide motivationnelle à différents degrés ;

- informations et conseils adaptés au stade de la fumeuse dans son cycle de sevrage;
- information donnée à la femme sur son degré de tabagisme par une mesure objective;
- aide pharmacologique donnée à la patiente, comme la nicotine, en cas de dépendance nicotinique;
- support social et entretien motivationnel;
- autres interventions, qui ont fait l'objet d'évaluation.

Efficacité des aides

Pour l'ensemble des interventions chez la femme enceinte, l'efficacité doit être évaluée en termes d'effets sur la santé, et pas seulement de taux de sevrage; chaque intervention doit être comparée aux autres, et son efficacité à l'intensité des moyens mis en œuvre. La revue Cochrane coordonnée par Lumley identifie 72 essais entre 1975 et 2008 sur l'aide au sevrage en cours de grossesse [9]. Ces études comprennent plus de 25 000 patientes. On peut en tirer les enseignements suivants.

- Si on prend l'ensemble des interventions étudiées allant des conseils, brochures jusqu'aux thérapies cognitivo-comportementales et pharmacothérapies, on trouve une efficacité modeste mais significative sur l'abstinence tabagique (risque relatif = 0,94, 95 % CI = 0,93–0,96 (ceci signifie que la différence entre les deux groupes est de 6 %).
- Parmi les études analysées, celles considérées comme les plus robustes (randomisées) donnent des résultats moins favorables (que les études rétrospectives ou cas-témoin) même si elles restent significatives.
- Les études proposant un traitement substitutif par nicotine semblent aussi performantes que celles proposant des thérapies cognitivo-comportementales (TTC).
- Quelques études travaillant sur le stade du cycle de sevrage n'ont pas montré leur supériorité sur les thérapies comportementales ou le traitement substitutif.
- Les quatre études randomisées utilisant le retour d'information par dosage biochimique maternel ne sont pas significativement efficaces (risque relatif = 0,92, 95% CI = 0,84–1,02).

Un deuxième type de résultats concerne la réduction du tabagisme sans arrêt total. L'effet observé des aides au sevrage sur la résolution du tabagisme est sensible lorsque les patientes rapportent elles-mêmes le degré d'intoxication. Quand la réduction est validée biochimiquement, la différence du taux de sevrage entre le groupe aidé et le groupe-témoin n'est pas significative.

Quelle que soit l'intervention entreprise à partir du 2^e trimestre, l'effet positif sur les issues de grossesse est sensible mais pas spectaculaire, essentiellement sur le poids de naissance et les accouchements prématurés. On note une augmentation du poids de naissance moyen de presque 40 g (95 % CI = 16–63 g). En revanche, d'autres paramètres ne sont pas significativement améliorés, comme les morts fœtales in utero, les morts néonatales ou les admissions en unité de soins intensifs néonatale. Quelques rares études ont examiné l'intérêt de l'aide à l'arrêt sur le taux de césarienne ou celui d'allaitement, et montrent l'absence de différence significative. Notons ici que l'ensemble des études randomisées a été réalisé dans les pays développés.

Les résultats obtenus des différentes interventions sur le poids de naissance et le taux d'accouchement prématuré justifient, à eux seuls, la mise en place d'aide au sevrage au moyen d'une volonté politique forte.

Traitements substitutifs nicotiniques

Le traitement substitutif nicotinique pendant la grossesse ne semble pas avoir de supériorité évidente par rapport aux autres types d'intervention. Néanmoins, aucune étude n'a cherché à comparer ce traitement contre une autre stratégie. L'innocuité des traitements nicotiniques a fait l'objet de plusieurs controverses. C'est ainsi que la nicotine a été accusée de la plupart des effets néfastes de la cigarette, tendant à décrédibiliser cet outil.

Sept études [10–16] rapportent les issues de grossesse.

Une étude a été suspendue (181 patientes incluses au lieu des 300 prévues) en raison d'une augmentation significative des effets indésirables graves dans le bras « intervention » [10]. L'arrêt de cette étude est regrettable car, dans ce même bras, les antécédents obstétricaux des patientes

étaient beaucoup plus lourds, pouvant expliquer les issues plus défavorables. La revue Cochrane a associé trois études pour rechercher l'augmentation du poids de naissance dans le groupe « intervention » [10–12]. Cette augmentation est réelle, de 34 g, mais non significative. Une des trois études, ne rapporte pas d'amélioration sur le taux de nouveau-nés hypotrophes (<2500 g), mais celle-ci comporte seulement 17 % d'adhésions au traitement dans le bras « intervention » [12]. Le traitement substitutif nicotinique semble donc moins efficace chez les femmes enceintes que dans la population générale.

Ainsi, il semblait, au regard de ces premières études randomisées en double aveugle, que le traitement par nicotine améliore le poids du nouveau-né mais ne joue guère sur la morbidité, ou encore le taux de sevrage maternel.

Un travail britannique d'envergure « SNAP » [16] a eu des résultats décevants mais la méthodologie est discutable. Il s'agit d'une étude randomisée incluant 1050 patientes réparties en deux bras : patch de nicotine (15 mg/16 h) pendant 4 semaines qui pouvait être prolongé optionnellement de 4 semaines contre placebo. Le taux de patientes sevrées et les poids de naissance des nouveau-nés ne sont pas significativement différents au jour de l'accouchement. Les limites de ce travail sont les suivantes :

- les patches ont été fabriqués pour l'étude, ils n'ont pas fait l'objet de contrôles indépendants ;
- la dose de nicotine n'a pas été adaptée au taux de cotinine salivaire, pourtant mesurés ;
- il n'y a pas eu de suivi ni d'ajustement des doses : le taux de surdosage ou sous-dosage est donc inconnu ;
- l'adhésion au traitement ou au placebo a été très faible à 1 mois : 7,2 et 2,8 % respectivement ;
- le nombre total de patches utilisé par chaque patiente est inconnu.

L'étude française concurrente « SNIPP » en contrôlant mieux tous ces paramètres ne montre pas non plus d'efficacité sur le poids de naissance ou le taux de sevrage par rapport au placebo. Il faut noter que ces deux études s'intéressent aux patientes très dépendantes puisque fumant plus de 5 cigarettes par jour en cours de grossesse. Il est possible que, pour celles dont la consommation est inférieure, la nicotine ait un intérêt.

Post-partum

Cinquante pour cent des femmes fumeuses ayant réussi leur sevrage tabagique en cours de grossesse ont repris dans un délai de 2 à 6 mois après la grossesse. Les facteurs de reprise identifiés sont la multiparité, la prise de poids, une grossesse peu suivie et des événements stressants. Les programmes de sevrage tabagique devraient par conséquent être également dirigés vers les patientes ayant cessé de fumer durant la grossesse car elles sont le plus à risque de reprendre une intoxication tabagique après l'accouchement.

Éléments de prise en charge

La dépendance avant la grossesse est le principal facteur d'échec du sevrage en cours de grossesse. La mesure du score de dépendance tabagique par le test de Fagerström est un des éléments permettant de définir la stratégie thérapeutique. Il est important de noter que celui-ci a été calculé pour la période précédant la grossesse, car, à l'usage, il ne nous donne pas satisfaction dès lors que la grossesse a commencé. En effet, on sait aujourd'hui que la diminution du nombre de cigarettes fumées entraîne un phénomène de compensation et qu'en inhalant plus intensément, l'absorption des toxiques, dont le monoxyde de carbone, reste identique. On peut conseiller l'utilisation de la première question du questionnaire de Fagerström : « Au bout de combien de temps vous fumez la première cigarette après votre réveil ? ». Cette question reflète le mieux la dépendance tabagique et est indépendante de la consommation de cigarettes par jour. Plus ce temps est court, plus la dépendance est forte et plus il faut renforcer la prise en charge.

Les approches psychologiques et/ou comportementales suivantes sont recommandées avec un style de relation spécifique basée sur la coopération avec le sujet : c'est l'alliance thérapeutique.

1. Le conseil minimal : il consiste à demander le statut tabagique, interroger sur l'existence ou non d'un projet de sevrage et remettre un simple document écrit sur le sujet.
2. L'intervention brève : elle peut lorsque c'est possible remplacer le conseil minimal et doit être effectuée dans les mêmes conditions. Elle

consiste à approfondir l'interrogatoire avec des questions ouvertes.

3. L'entretien motivationnel : il consiste à rechercher et mettre en valeur les ressorts personnels des patientes permettant d'envisager ou construire le sevrage.
4. La TCC : elle permet la construction de moyens pratiques pour contourner et dépasser les envies.
5. La consultation psychologique.
6. La consultation en addictologie en cas de consommation associée.

En cas d'échec et de dépendance nicotinique, un traitement pharmacologique utilisant des substituts nicotiniques peut prendre le relais. L'utilisation des substituts nicotiniques pendant la grossesse doit être réservée aux femmes enceintes qui ne peuvent arrêter de fumer sans ce traitement. Mais ne tombons pas dans le piège inverse qui serait de ne pas les prescrire et de laisser ces femmes poursuivre leur tabagisme.

Les patientes sous patch ont eu un nouveau-né de poids supérieur, comparées aux autres fumeuses. La contre-indication de la nicotine était illogique jusqu'en 1997 ; en effet, si l'arrêt du tabac est impossible sans aide médicamenteuse du fait d'une dépendance trop forte, les apports nicotiniques par la fumée du tabac persistent de façon importante. Cet apport est associé à l'inhalation d'autres toxiques comme le monoxyde de carbone et les substances cancérigènes, ce qui rend la cigarette plus nocive que le traitement substitutif. Ainsi, ce traitement permet de réduire la toxicité liée au tabac. Et chacun doit avoir conscience qu'il est possible de fumer avec un patch. L'absorption de la fumée est alors moins forte.

Les recommandations sont à peu près identiques en ce qui concerne l'allaitement avec l'utilisation des substituts nicotiniques en cas d'échec du sevrage sans traitement. Cependant, il est plutôt recommandé d'éviter les systèmes transdermiques et d'utiliser les gommes juste après la tétée, et à distance de la tétée suivante afin d'éviter une concentration élevée de nicotine dans le lait maternel.

Deux marqueurs du tabagisme maternel sont intéressantes [17].

- La mesure du CO dans l'air expiré. Cette mesure est intéressante en raison de son caractère non invasif, de sa simplicité de réalisation, de l'expression immédiate des résultats en ppm et de

son faible coût (une fois l'appareil acquis). Il est donc facile à utiliser chez la femme enceinte dans une consultation prénatale. Une quantité de CO expirée supérieure à 8 ppm signe un tabagisme actif, des mesures entre 6 et 10 ppm signent un tabagisme passif, l'effet d'une pollution atmosphérique ou que la dernière cigarette avant la mesure a été fumée 4 à 6 heures avant. Enfin, des valeurs de 0 à 5 ppm sont retrouvées chez les non-fumeurs.

- Le dosage de la cotinine plasmatique, urinaire ou salivaire. Ce dosage n'est pas utilisable en routine pour le dépistage du tabagisme ni pour le suivi du TSN.

La mesure du CO a le mérite de donner à la femme enceinte fumeuse une valeur instantanée de son niveau d'intoxication tabagique. Ce peut être le point de départ d'un dialogue constructif avec les professionnels de santé et un facteur déterminant pour que la femme s'arrête de fumer. Il existe un consensus professionnel pour reconnaître l'analyseur de CO comme un outil facilement intégrable dans toute consultation prénatale.

Conclusion

Les interventions suivantes sont prioritaires :

- améliorer les connaissances de professionnels de santé ;
- orienter et renforcer les liens avec les unités de tabacologie et d'addictologie ;
- inclure le conjoint dans la prise en charge ;
- utiliser des substituts nicotiniques en cas de dépendance nicotinique ;
- faire de la prévention à la rechute un enjeu majeur pour les patientes ayant réussi leur sevrage sans l'aide des professionnels.

Références

- [1] Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007 ; 83 : 713–20.
- [2] Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth : population based study. *BMJ* 2013 ; 346 : f108.
- [3] Wijndaele K, Lakshman R, Landsbaugh JR, Ong KK, Ogilvie D. Determinants of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants : a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2009 ; 109 : 2017–28.

- [4] Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003 : results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006 ; 35 : 373–87.
- [5] Grange G, Vayssiere C, Borgne A, et al. Description of tobacco addiction in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 120 : 146–51.
- [6] Lelong N, Kaminski M, Saurel-Cubizolles MJ, Bouvier-Colle MH. Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. *Eur J Public Health* 2001 ; 11 : 334–9.
- [7] Grange G, Vayssiere C, Borgne A, et al. Characteristics of tobacco withdrawal in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 ; 125 : 38–43.
- [8] Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health : assessment of women's knowledge. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 934–9.
- [9] Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 8 : 3.
- [10] Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007 ; 33 : 297–305.
- [11] Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, Wachmann H, Ottesen B. Multimodal intervention raises smoking cessation rate during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 ; 82 : 813–9.
- [12] Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers : a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 : 967–71.
- [13] Kapur B, Hackman R, Selby P, Klein J, Koren G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Curr Ther Res Clin Exper* 2001 ; 62 : 274–8.
- [14] Oncken C, Dornelas E, Greene J, Sankey H, Glasman A, Feinn R, et al. Nicotine gum for pregnant smokers : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 859–67.
- [15] Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. *Addict Behav* 2006 ; 31 : 641–8.
- [16] Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, et al. Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 808–18.
- [17] 34 Numéro Spécial, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Conférence de consensus : Grossesse et tabac ; HAS 2004 ; 2005 Avril. 34 Numéro Spécial, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf.

16.2. Alcool et grossesse

D. Vandendriessche, D. Subtil, D. Therby

Points clés

- 3 % des femmes présentent une consommation d'alcool à risque de syndrome d'alcoolisme fœtal.
- Le dépistage des femmes consommatrices est difficile, l'utilisation d'autoquestionnaires pourrait le rendre plus efficace.
- Un diagnostic précoce, une information et une écoute empathique ouvrent la voie à une prise en charge globale et multidisciplinaire de la grossesse.

Généralités

La fréquence du syndrome d'alcoolisation fœtale est estimée en France entre 1 et 2 % dans sa

forme complète, et 5 % naissances dans ses formes atténuées [1], représentant 400 à 1200 cas par an [2]. L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies rapportait en 1999 que 3 % des femmes présentaient une consommation d'alcool à risque, et 3,9 % des femmes interrogées en suites de couches déclaraient consommer au moins un verre d'alcool par jour pendant la grossesse lors de l'enquête nationale périnatale de 1998 [3]. Si le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est bien défini depuis 1996, notamment sur le plan dysmorphique et malformatif [4], les conséquences à long terme de l'alcoolisation maternelle pendant la grossesse au niveau cognitif et comportemental font encore l'objet d'investigations. L'effet délétère des alcoolisations importantes et chroniques est bien démontré,

mais celui des consommations légères et modérées ainsi que du *binge drinking* (consommations aiguës en début de grossesse) sont au cœur d'une controverse scientifique. Le dépistage des femmes consommatrices est une difficulté pour beaucoup de praticiens, et l'utilisation d'autoquestionnaires pourrait le rendre plus efficace. Un diagnostic précoce, une information et une écoute empathique ouvrent la voie à une prise en charge globale et multidisciplinaire de la grossesse.

Physiopathologie de l'atteinte fœtale

L'alcool et ses métabolites ont une double action de toxicité et de tératogénicité. La diffusion transplacentaire est rapide, avec une concentration égale à celle de la mère. La toxicité de l'alcool s'exerce surtout au niveau du cerveau fœtal, avec une action délétère sur son développement à tous les stades. La toxicité cellulaire de l'alcool est directe, ou par l'intermédiaire de ses métabolites, dont l'acétaldéhyde. Les mécanismes d'action sont multiples :

- perturbation de la synthèse de l'acide rétinique, qui module l'expression du gène architecte HOX régulant le développement du cerveau primitif [2], expliquant ses propriétés tératogènes;
- perturbation de la prolifération, la différenciation et surtout la migration neuronale qui surviennent dès le 2^e trimestre et se poursuit pendant toute la grossesse. C'est par ce biais que surviennent des anomalies de la giration, des anomalies et des agénésies du corps calleux, ainsi que des hétérotopies neuronales;
- perturbation de la myélinisation;
- vasoconstriction des vaisseaux ombilicaux par stress oxydatif qui peut participer à la survenue du retard de croissance [5].

Il existe probablement un rôle du terrain génétique du fœtus, plusieurs cas de SAF discordant chez des jumeaux dizygotes ayant été rapportés. Enfin, les caractéristiques propres à la mère (âge, capacités métaboliques, parité, présence de carences nutritionnelles associées) ont été mises en cause.

Catégories de consommation

On considère classiquement qu'un verre d'alcool correspond à 10 g d'alcool pur. Une des principales difficultés des études portant sur l'alcoolisation fœtale est de quantifier la consommation maternelle et de la standardiser. Schématiquement, on distingue deux types de consommation.

- Consommations « habituelles » ou chroniques : légères ou faible (consommation occasionnelle ou < 2 verres par semaine), modérées (2–6 verres par semaine), importantes ou lourdes (> 6 à 7 verres par semaine selon les pays). Ces catégories sont utilisées dans la plupart des études anglo-saxonnes. Une classification française utilisée par l'Inserm U149 stratifie la consommation comme suit :
 - aucune consommation,
 - 1–6 verres/semaine : légère,
 - 7–20 verres/semaine : modérée,
 - = 21/semaine : lourde.
- Consommations « massives », ou aiguës, également appelées *binge drinking* (à partir de 4 ou 5 verres en une seule fois). La moitié des jeunes de 17 ans dit avoir pratiqué le *binge drinking* dans les 30 derniers jours, et cette proportion tend à augmenter selon l'Observatoire national des drogues et des dépendances. La situation d'un épisode de *binge drinking* lorsque la grossesse est méconnue est fréquente en clinique.

Syndrome d'alcoolisation fœtale

Initialement décrits en 1989 comme l'association d'un retard de croissance, d'une dysmorphie cranio-faciale et d'anomalies du système nerveux central [6], les critères diagnostiques se sont affinés et le terme d'« ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale » (ETCAF, ou *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*, FASD) a été préféré devant le caractère polymorphe du syndrome [4]. Ce syndrome comprend à divers degrés (tableau 16.1) :

- une dysmorphie cranio-faciale typique (figures 16.1 et 16.2), qui peut être difficile à repérer (figure 16.2);
- un retard de croissance harmonieux en général modéré (5–10^e percentile), touchant les os longs.

Tableau 16.1. Éléments du syndrome d'alcoolisation fœtale.

Dysmorphie cranio-faciale
Espace naso-labial allongé (> 11 mm), philtrum convexe, lèvre supérieure fine, nez hypoplasique avec narines antéversées, ensellure accentuée. Ptosis de la paupière supérieure avec élévation permanente des sourcils en aile de mouette. Fentes oculaires étroites (hauteur et largeur) à orientation anti-mongoloïde, épicanthus, hypertélorisme. Hypoplasie de la mâchoire inférieure, microrétrognatisme. Retard de croissance harmonieux, touchant surtout les os longs.
Malformations
<i>Système nerveux central</i> : myéloméningocèles, agénésies du corps calleux, hétérotopies. <i>Système ostéo-articulaire</i> : luxation congénitale de hanche, synostoses radio-cubitales (caractéristiques), scoliose, déformation des doigts, atrophie musculaire. <i>Anomalies faciales</i> : fentes labiales et/ou palatines, palais ogival, malpositions dentaires. <i>Anomalies tégumentaires</i> : angiomes, hirsutisme. <i>Anomalies cardiaques</i> : CIV, CIA. <i>Anomalies oculaires</i> : microphthalmie, cataracte, microcornée, ptosis des paupières, myopie, hypermétropie. <i>Anomalies de l'oreille</i> : implantation basse, anomalies du pavillon, surdité de perception. <i>Système génito-urinaire</i> : hypospadias, anomalies rénales.
Retard mental et troubles du comportement
Syndrome d'imprégnation néonatal puis syndrome de sevrage. Hypotonie et troubles de la motricité. Instabilité psychomotrice, troubles de l'attention, du sommeil, hyperactivité. Retard des acquisitions (langage, motricité fine). Retard mental d'intensité variable.



Figure 16.1. Dysmorphie complète à la naissance.

Philtrum bombant avec lèvre fine, narines antéversées, ensellure nasale marquée, fentes palpébrales étroites avec orientation antimongoloïde, discret microrétrognatisme.

- Il est présent dans environ 80 % des cas et survient dès une alcoolisation modérée [7];
- des malformations non spécifiques : système nerveux central, ostéo-articulaires, faciales, cardiaques, oculaires, anomalies de l'oreille. Elles sont présentes dans 30 % des cas;
- un retard mental d'importance variable associé à des troubles du comportement.

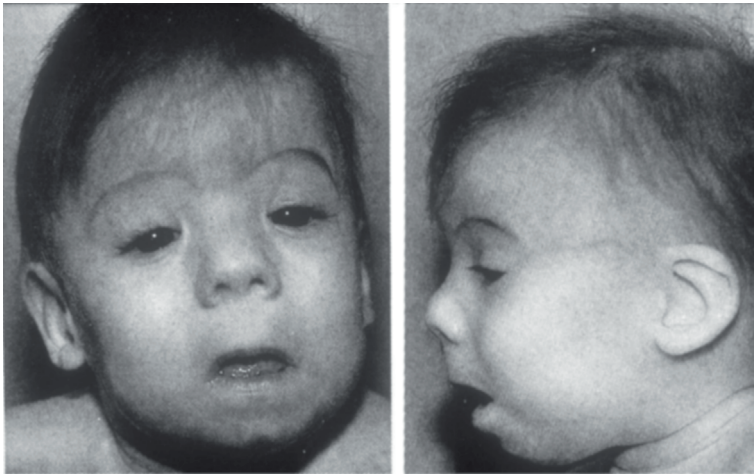


Figure 16.2. Noter le philtrum long et convexe avec une disparition des piliers.

Lèvre supérieure fine, hypoplasie nasale avec narines antéversées et ensellure marquée, ptosis de paupières avec surélévation des sourcils en « aile de mouette », oreilles basses implantées et mal ourlées, hypertrichose.

Le nombre et l'importance des signes sont corrélés à l'importance de l'intoxication, avec notamment une relation dose-effet pour le retard de croissance [7]. La notion d'une alcoolisation maternelle pendant la grossesse participe au diagnostic syndromique, mais sa confirmation n'est pas indispensable. On définit ainsi cinq catégories diagnostiques :

- SAF complet avec exposition prénatale confirmée;
- SAF complet sans exposition prénatale confirmée;
- SAF partiel avec exposition prénatale confirmée;
- les troubles du développement neurologique liés à l'alcool;
- les malformations congénitales liées à l'alcool.

Conséquences obstétricales

En dehors du SAF, l'alcoolisation maternelle peut être responsable de complications obstétricales. Une étude récente rapporte une augmentation du risque de fausses couches avant 16 semaines chez les buveuses légères à modérées par rapport aux patientes abstinentes, sans augmentation des morts fœtales au-delà de ce terme [8]. Une méta-analyse portant sur 36 études en 2011 conclut à une augmentation des risques de naissance prématurée, de

retard de croissance et de faible poids de naissance chez les buveuses au-delà de 1,5 verre par jour avec une relation dose-effet [7, 9]. L'existence d'épisodes de *binge drinking* répétés pendant la grossesse semble associée à une augmentation du risque de fausse couche tardive (après 22 SA) [10]. Une étude a mis en évidence une tendance à l'augmentation du risque d'asphyxie néonatale chez les enfants issus de mères buveuses modérées [8].

Conséquences cognitives et comportementales à long terme

Alcoolisations importantes

Plusieurs cohortes ont suivi dans le temps l'évolution cognitive et comportementale d'enfants atteints de SAF avéré. La cohorte de Seattle débutée en 1972 évalue leur devenir à l'adolescence et à l'âge adulte.

- À cet âge, il existe un retard mental avec une perte moyenne de 20 et 12 points de QI respectivement chez les SAF complets et incomplets, avec une proportion de QI < 70 atteignant 24 % chez les SAF complets.
- 61 % des sujets ont interrompu leur scolarité; 60 % ont présenté des comportements délicatueux, et 50 % ont été internés ou emprisonnés une fois dans leur vie.

- Seuls 6 % des SAF complets et 24 % des SAF légers étaient complètement autonomes [11].
- Prévalence élevée de conduites addictives : taux de toxicomanie de 30 % [12], à la consommation d'alcool à l'adolescence corrélée à la consommation d'alcool maternelle gravidique [13]. Ce risque serait d'autant plus important que la consommation maternelle est précoce pendant la grossesse, avec un risque multiplié par trois de débiter un problème d'alcool vers 18 ans [14].
- Les adultes atteints de SAF légers présentent également un taux important de syndromes dépressifs et de tentatives de suicide [15].

Plus récemment, Davis et al. retrouvent des résultats superposables [13]. En 2012, Kuehn et al. observaient que la consommation élevée (>4 verres par jour) au 1^{er} trimestre était le plus fort facteur de survenue d'une anomalie neurologique fonctionnelle (retard mental, de langage, hyperactivité, troubles de l'attention) [16]. À la lecture de ces études, il est néanmoins admis que les conditions socio-économiques, l'environnement familial et éducatif sont autant d'éléments interférant dans la survenue des pathologies cognitives et comportementales comme « co-agents lésionnels » de l'alcoolisation fœtale, et il est possible que, placés dans un milieu stable, certains enfants atteints de SAF modérés développeraient moins de troubles.

Alcoolisations légères à modérées

Les consommations modérées ne sont habituellement pas responsables de SAF complets ou d'anomalies faciales. Un retard de croissance isolé peut être observé à la naissance [7], non retrouvé en cas d'alcoolisation légère [17]. Les conséquences cognitives et comportementales sont plus controversées :

- une altération des scores comportementaux (hyperactivité, troubles de l'attention, agressivité) chez les enfants âgés de 6 à 7 ans a été mise en évidence avec une relation dose-effet dès une consommation légère d'un verre par semaine [18] ;
- survenue de troubles affectifs, anxieux et dépressifs chez les enfants à 8 ans si la mère a eu une consommation modérée en début de grossesse, ou une consommation occasionnelle importante [19].

Ces résultats sont nuancés depuis 2010 par la publication d'importantes cohortes ne retrouvant pas d'effets pédiatriques délétères d'une alcoolisation légère à modérée (maximum 6 verres par semaine) quel que soit le terme de grossesse. Un effet protecteur d'une consommation « raisonnable » sur les troubles comportementaux était même retrouvé comparé aux femmes abstinentes [20, 21]. Ces études étant marquées par de sérieuses limites méthodologiques, elles sont difficilement extrapolables et la recommandation « zéro alcool pendant la grossesse » doit être maintenue.

Binge drinking

Cette pratique est en augmentation constante dans les pays occidentaux [22], atteignant 28,2 % des 18-24 ans aux États-Unis, 22 % en France. Des études chez l'animal suggèrent qu'une consommation massive aiguë peut provoquer autant de dommages neurologiques qu'une consommation régulière. Cependant, l'association entre *binge drinking* et survenue d'une dysmorphie faciale ou d'un retard de croissance n'est pas démontrée [22]. De même, une récente revue de la littérature ne retrouve pas d'association significative avec la survenue de malformations [23]. Concernant les conséquences neuro-développementales, les données sont globalement rassurantes à moyen et long terme concernant l'intelligence et les fonctions exécutives [24, 25] en cas d'alcoolisation épisodique en début de grossesse. Cependant, la persistance des épisodes de *binge drinking* au-delà du 1^{er} trimestre expose aux troubles cognitifs et d'attention [26].

Dépistage des patientes

Une diminution ou un arrêt de la consommation pendant la grossesse peut permettre de limiter l'atteinte fœtale [27], d'où l'intérêt d'instaurer un dépistage systématique et précoce.

Circonstances du dépistage

Les patientes expriment exceptionnellement leur consommation en consultation prénatale. C'est donc au médecin de faire le premier pas de façon systématique et de le signifier dans le dossier obstétrical. Certains éléments doivent néanmoins particulièrement alerter :

- antécédent de SAF dans la progéniture;
- antécédents personnels d'exposition prénatale à l'alcool [28];
- contexte de toxicomanie : 30 à 50 % des patientes sous méthadone consomment de l'alcool en excès [29];
- contexte de violences conjugales ou d'abus sexuels [30], dépression;
- consommation importante de tabac [31].

Méthodes de dépistage

Le dépistage constitue toujours une difficulté pour le praticien. En consultation prénatale, la simple question fermée « Buvez-vous de l'alcool ? » est rarement productive. Il faut lui préférer des questions ouvertes : « Combien de bières buvez-vous par jour ou par semaine ? » en la répétant pour les différents alcools.

L'utilisation d'autoquestionnaires avant la consultation est plus efficace et présente de nombreux avantages : simple, rapide, absence de sensation de jugement. De nombreux questionnaires ont été évalués. Le T-ACE est actuellement recommandé par la Société Française d'Alcoologie pour sa sensibilité (70 %) et sa simplicité (tableau 16.2) [32, 33], bien qu'inaccessible aux patientes ne sachant pas lire. Il peut être utilisé seul ou intégré dans un questionnaire plus vaste comme le questionnaire ALPHA évoquant troubles anxio-dépressifs, toxicomanie, violences conjugales

Tableau 16.2. Score T-ACE pour le dépistage de la consommation maternelle d'alcool.

T	Combien de verres devez-vous prendre pour ressentir les premiers effets de l'alcool ? (2 points si ≥ 3 verres)
A	Avez-vous déjà été importunée par des gens qui vous critiquaient au sujet de votre consommation ? (1 point si affirmatif)
C	Ressentez-vous parfois le besoin de réduire votre consommation ? (1 point si affirmatif)
E	Prenez-vous parfois un verre le matin dès votre levée du lit pour vous calmer ou chasser la gueule de bois ? (1 point si affirmatif)

[34]. L'obtention d'un point au score T-ACE doit faire suspecter un problème avec l'alcool chez une femme enceinte.

Le dépistage par marqueurs biologiques n'est pas fiable. Le VGM a une sensibilité de 50 % pour dépister les femmes buvant plus de 3 verres par jour. Le dosage des GGT n'est pas plus sensible. La CDT (transferrine désialylée) s'élève physiologiquement pendant la grossesse, et sa sensibilité serait inférieure à celle des GGT chez les femmes enceintes [35]. Ces outils ne peuvent être utilisés qu'en appoint de l'interrogatoire, en cas de déni, ou pour « matérialiser » la consommation auprès d'une patiente qui continue à s'alcooliser.

Traitement et post-partum

Découverte d'alcoolisation pendant la grossesse

En cas d'alcoolisation aiguë avérée, une hospitalisation peut être proposée pour débiter la prise en charge. Le traitement par vitamines B1-B6 et par benzodiazépines en cas de syndrome de sevrage peut être prescrit aux doses habituelles. Il est important d'offrir un cadre de soins exempt de jugement.

En cas de consommation chronique excessive (>2 verres par jour), la prise en charge doit reposer sur l'information sur les risques sans stigmatiser la patiente. Les co-addictions (tabac, stupéfiants) et comorbidités psychosociales (dépression, violence conjugale) doivent être recherchées. La prise en charge doit être multidisciplinaire entre sage-femme, médecin et pédiatre. Le recours au médecin alcoologue dépend de la motivation de la patiente pour un sevrage et ne doit pas être imposée. L'instauration d'entretiens éducatifs et de soutien psychologique répétés pendant la grossesse pourrait aider à diminuer la consommation d'alcool, mais le niveau de preuve est insuffisant pour les systématiser [36]. Le traitement d'aide à l'abstinence par acamprosate (AOTAL®) est possible, et doit être maintenu si une patiente traitée débute sa grossesse. Un suivi régulier s'attachera à surveiller l'évolution de la consommation et à répéter l'information. Un traitement par vitamines B1-B6 et acide folique peut être instauré.

Des échographies répétées recherchent essentiellement un retard de croissance harmonieux et précoce portant essentiellement sur le fémur. Une diminution du rapport BIP/périmètre abdominal, une réduction du diamètre cérébelleux [37], une réduction du diamètre oculaire [39] et des malformations peuvent être retrouvées. La dysmorphie est trop discrète pour être accessible à l'échographie diagnostique.

Accouchement et post-partum

Le pédiatre doit être prévenu de la naissance d'un enfant potentiellement porteur d'un SAF. La reconnaissance de la dysmorphie faciale à la naissance est difficile, même pour les professionnels entraînés [16, 36, 38], d'où la nécessité d'un examen minutieux. La prise en charge néonatale reposera essentiellement sur le traitement d'un éventuel syndrome de sevrage, de troubles de la succion et du tonus, et sur le dépistage des malformations cryptiques.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de persistance de la consommation maternelle (en raison du passage de l'alcool dans le lait à une concentration égale à celle de la mère), mais doit être encouragé dans le cas contraire.

L'intérêt du dépistage précoce est d'instaurer un suivi étroit de l'enfant en collaboration avec le médecin traitant, la protection maternelle et infantile (PMI), afin de mettre en évidence un retard des acquisitions, un retard mental et proposer des mesures rééducatives adaptées (orthophonie, scolarité adaptée).

La prochaine grossesse nécessite une consultation prénatale précoce afin de repérer une récurrence d'alcoolisation, de réinstaurer un suivi et proposer les interventions adaptées.

Références

- [1] Dehaene P, Crepin G, Delahousse G, Querleu D, Walbaum R, Titran M, et al. Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme fœtal à propos de 45 observations en 3 ans. *Nouv Presse Med* 1981; 10 : 2639-43.
- [2] INSERM, Expertise collective. Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques. In : *Alcool : Effets sur la santé*. Paris : Inserm; 2001. p. 119-42.
- [3] Blondel B, et al. Enquête nationale périnatale 1998. Rapport de fin d'étude. Paris : Inserm; 1999, U149.
- [4] Stratton K, Howe C, Battaglia F. Fetal alcohol syndrome : diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington : The National Academies Press; 1996.
- [5] Kay HH, Grindle KM, Magness RR. Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide availability in the human placental villi : a possible mechanism of toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 682-8.
- [6] Sokol RJ, Clarren SK. Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13 : 597-8.
- [7] Meyer-Leu Y, Lemola S, Daepfen JB, Deriaz O, Gerber S. Association of moderate alcohol use and binge drinking during pregnancy with neonatal health. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35 : 1669-77.
- [8] Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Grønbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012; 41 : 405-13.
- [9] Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011; 118 : 1411-21.
- [10] Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Grønbaek M, Andersen PK, Olsen J, Andersen AM. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol* 2008; 111 : 602-9.
- [11] Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265 : 1961-7.
- [12] Davis K, Desrocher M, Moore T. Fetal alcohol spectrum disorders : a review of neurodevelopmental findings and interventions. *J Dev Phys Disabil* 2011; 23 : 143-67.
- [13] Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM, Bookstein FL, Thiede K. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 : 1187-94.
- [14] Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood : a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 : 1009-16.
- [15] Lemoine P, Lemoine H. Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'âge adulte) et quelques constatations d'ordre prophylactique. *Ann Pédiatr* 1992; 39 : 226-35.
- [16] Kuehn D, Aros S, Cassorla F, Avaria M, Unanue N, Henriquez C, et al. A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36 : 1811-9.

- [17] Bakker R, Pluimgraaff LE, Steegers EA, Raat H, Tiemeier H, Hofman A, et al. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy : the Generation R Study. *Int J Epidemiol* 2010; 39 : 777–89.
- [18] Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years : I. dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108 : E34.
- [19] O'Leary CM, Nassar N, Zubrick SR, Kurinczuk JJ, Stanley F, Bower C, et al. Evidence of a complex association between dose, pattern and timing of prenatal alcohol exposure and child behavior problems. *Addiction* 2009; 105 : 74–86.
- [20] Robinson M, Oddy WH, McLean NJ, Jacoby P, Pennell CE, de Klerk NH, et al. Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development : a prospective cohort study. *BJOG* 2010; 117 : 1139–50.
- [21] Kelly YJ, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Head J, et al. Light drinking during pregnancy : still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age? *J Epidemiol Community Health* 2010; 66 : 41–8.
- [22] Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61 : 1069–73.
- [23] Conover EA, Jones KL. Safety concerns regarding binge drinking in pregnancy : a review. *Birth Defects Research (Part A) : Clin Mol Teratol* 2012; 94 : 570–5.
- [24] Kesmodel US, Bertrand J, Støvring H, Skarphness B, Denny CH, Mortensen EL. Lifestyle During Pregnancy Study Group. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG* 2012; 119 : 1180–90.
- [25] Kesmodel US, Eriksen HL, Underbjerg M, Kilburn TR, Støvring H, Wimberley T, et al. The effect of alcohol binge drinking in early pregnancy on general intelligence in children. *BJOG* 2012; 119 : 1222–31.
- [26] Burden MJ, Westerlund A, Muckle G, Dodge N, Dewailly E, Nelson CA, et al. The effects of maternal binge drinking during pregnancy on neural correlates of response inhibition and memory in childhood. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35 : 69–82.
- [27] Autti-Ramo I, Granstrom ML. The effect of intrauterine alcohol exposition in various durations on early cognitive development. *Neuropediatrics* 1991; 22 : 203–10.
- [28] Famy C, Streissguth AP, Unis AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatr* 1998; 155 : 552–4.
- [29] Stastny D, Potter M. Alcohol abuse by patients undergoing methadone treatment programmes. *Br J Addict* 1991; 86 : 307–10.
- [30] Skagerström J, Chang G, Nilsen P. Predictors of Drinking During Pregnancy : A Systematic Review *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20 : 901–13.
- [31] Nomura Y, Gilman SE, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and risk of alcohol use disorders among adult offspring. *J Stud Alcohol Drugs* 2011; 72 : 199–209.
- [32] Bradley KA, Boyd-Wickizer J, Powell SH, Burman ML. Alcohol screening questionnaires in women : a critical review. *JAMA* 1998; 280 : 166–71.
- [33] Chang G. Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alcohol Res Health* 2001; 25 : 204–9.
- [34] Carroll JC, Reid AJ, Biringner A, Midmer D, Glazier RH, Wilson L, et al. Effectiveness of the Antenatal Psychosocial. Health Assessment (ALPHA) form in detecting psychosocial concerns : a randomized controlled trial. *CMAJ* 2005; 173 : 253–9.
- [35] Sarkola T, Eriksson CJ, Niemelä O, Sillanaukee P, Halmesmäki E. Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 : 359–66.
- [36] Gahagan S, Sharpe TT, Brimacombe M, Fry-Johnson Y, Levine R, Mengel M, et al. Pediatricians' knowledge, training, and experience in the care of children with fetalalcohol syndrome. *Pediatrics* 2006; 118 : e657–68.
- [37] Handmaker NS, Rayburn WF, Meng C, Bell JB, Rayburn BB, Rappaport VJ. Impact of alcohol exposure after pregnancy recognition on ultrasonographic fetal growth measures. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30 : 892–8.
- [38] Kfir M, Yevtushok L, Onishchenko S, Wertelecki W, Bakhireva L, Chambers CD, et al. Can prenatal ultrasound detect the effects of in-utero alcohol exposure? A pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33 : 683–9.

16.3. Toxicomanies

C. Lejeune

Points clés

- La grossesse est une fenêtre d'opportunité pour infléchir la trajectoire d'une femme toxicomane.
- Le pronostic obstétrical et pédiatrique dépend du nombre et de la nature des produits consommés et du style de vie.
- Le pronostic a été nettement amélioré par une prise en charge par une équipe pluriprofessionnelle.

Les femmes enceintes abusant de substances psycho-actives (SPA) sont essentiellement (en dehors des monoconsommatrices de tabac) des polyconsommatrices, combinant de façon très variable des opiacés (héroïne et/ou méthadone [MTD] ou buprénorphine haut-dosage [BHD], Subutex®), dans le cadre d'un traitement de substitution, ou issues d'un trafic illicite et/ou du cannabis et/ou de la cocaïne ou crack et/ou des médicaments détournés, benzodiazépines surtout. À ces consommations s'associent presque toujours un tabagisme et souvent des consommations plus ou moins importantes d'alcool. Il est donc souvent difficile de préciser les effets propres de chacune des SPA consommées. La sévérité de nombreuses complications périnatales est liée au nombre de SPA consommé en fin de grossesse [1]. Ces polyconsommations peuvent être associées à d'autres facteurs ayant une forte incidence sur le pronostic périnatal en termes de prématurité, de petit poids de naissance et de troubles de l'attachement mère/enfant : pathologies psychiatriques (de l'ordre de 1/3), comorbidités infectieuses (VIH dont l'incidence dans cette population a beaucoup diminué grâce à la politique de réductions des risques, et surtout hépatite C), « style de vie » (précarité, mode de vie chaotique, prostitution, incarcérations, etc. et grande fréquence d'antécédents de maltraitance dans l'enfance). Cet ensemble peut aboutir à des grossesses non désirées, découvertes tardivement et mal suivies. Le pronostic peut être nettement amélioré par une prise en charge adaptée [2–5].

Conséquences périnatales des différentes substances psycho-actives

Opiacés

Ils ne sont pas tératogènes et n'ont pas d'effets délétères directs sur le développement cérébral de l'enfant.

La consommation d'héroïne [3] aboutit souvent à une découverte tardive de la grossesse du fait de l'aménorrhée très fréquente et à un mauvais suivi obstétrical, facteur de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de prématurité. Le risque fœtal majeur est une hypoxie aiguë, pouvant aboutir à une mort in utero, secondaire non pas aux épisodes de shoot (sauf en cas d'overdose) mais aux situations de manque. Un sevrage est possible en cours de grossesse mais comporte trop de risques de rechute et de déstabilisation pendant le post-partum.

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) par MTD ou BHD a beaucoup amélioré le pronostic : prévention des épisodes de souffrance fœtale grâce à un taux d'opiacés plus stable, amélioration du suivi de grossesse, diminution des coconsommations si la posologie est suffisante et amélioration du lien mère/enfant [6]. En revanche, le risque de syndrome de sevrage néonatal (SSNN) est pratiquement le même que sous héroïne, sans aucune corrélation entre la posologie du TSO et l'intensité du syndrome de sevrage néonatal [7] ; il est donc inutile et dangereux de diminuer la posologie du TSO en fin de grossesse dans l'espoir fallacieux de diminuer le risque de SSNN ; le vrai risque serait de favoriser la reprise d'autres SPA. Il est même souvent nécessaire d'augmenter la posologie au 3^e trimestre à cause de modifications pharmacodynamiques. La MTD et la BHD ont les mêmes efficacités et tolérances dans ce contexte [7].

Cocaïne, crack

Aux États-Unis au cours des années 1980–1990, des données très alarmistes ont été publiées dans

un contexte d'explosion de l'usage du crack (*crack-kid = broken*) : cas cliniques et petites séries décrivant des lésions cérébrales et des « malformations » graves par dysruption vasculaire [8]. Depuis le début des années 2000, plusieurs grandes séries ont été publiées, avec des résultats beaucoup moins inquiétants [9, 10]. Dans ces séries, avec un groupe témoin et en analyse multivariée, l'exposition in utero à la cocaïne était corrélée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire (OR de 4,5), de rupture prématurée des membranes, de prématurité, d'une baisse modérée des mensurations néonatales ; le principal facteur confondant est le tabac. En ce qui concerne les malformations, ils ne retrouvaient pas de différence significative en comparant deux groupes de mères polyconsommatrices avec ou sans cocaïne. Une revue générale de 32 articles de 1980 à 2008 sur les effets après 6 ans sur le développement des enfants [11] a montré que l'exposition in utero à la cocaïne est associée à des troubles modérés des performances scolaires, atténuées par la prise en compte de l'environnement.

Cannabis

Le cannabis n'est pas tératogène. Les effets périnataux du cannabis sont dose-dépendants et proches de ceux du tabac, difficiles à dissocier du fait de la très fréquente association. Ils sont surtout dus, d'une part, au passage transplacentaire facile du principal principe actif (Δ 9 tétrahydrocannabinol ou THC) et, d'autre part, à la production d'HbCO chez la mère et le fœtus. A été décrite une augmentation du risque de fausse couche spontanée, de placenta praevia, de prématurité et de RCIU [12]. Les conséquences à court et long terme pour l'enfant sont difficiles à cerner à cause des nombreux facteurs confondants – coconsommations, surtout de tabac et d'alcool – et du style de vie de l'entourage – hyperexcitabilité et troubles du sommeil chez le nouveau-né et à long terme hyperactivité/troubles de l'attention [13].

Autres substances psycho-actives

Benzodiazépines

Les médicaments psychotropes et surtout les benzodiazépines (BZD) sont les seules SPA plus utilisées par les femmes que par les hommes. Elles

sont souvent consommées à de très fortes doses, désinhibantes, associées à plusieurs autres SPA et dans un contexte de grande précarité. Associées aux opiacés, elles aggravent et prolongent le SSNN [14]. Un sevrage peut être proposé en hospitalisation en cours de grossesse.

Amphétamines « festives » (*ecstasy*)

Elles sont le plus souvent arrêtées dès que la grossesse est connue. En revanche, la consommation de méthamphétamine (« ice », « crystal ») injectée ou fumée se répand largement dans le monde sans avoir pour l'instant atteint la France ; le contexte d'usage (grande marginalité) et les complications périnatales sont très proches de ceux du crack [15].

Les très nombreuses autres SPA utilisées par les toxicomanes sont rarement évoquées dans la littérature périnatale sauf le LSD (malformations et cassures chromosomiques) et les solvants inhalés (fœtopathie sévère proche du syndrome d'alcoolisation fœtale avec de graves lésions cérébrales).

Offre de soins

Le devenir de ces familles dépend beaucoup de la qualité de l'accueil qui va leur être proposée à l'occasion d'une grossesse. Cet accueil a été profondément humanisé ces dernières années dans de nombreuses équipes françaises [2–5].

Dépistage

Le repérage de ces consommations doit être le plus précoce que possible, dès la première consultation, et/ou lors de l'entretien du 4^e mois, éventuellement à l'aide d'autoquestionnaires ; les professionnels de la périnatalité doivent apprendre à parler, simplement et sans aucun jugement, avec les femmes de leurs consommations de SPA licites et illicites. L'équipe de maternité doit être en mesure de répondre aux besoins de ces femmes : sages-femmes référentes en addictologie et réseau de correspondants addictologues, tabacologues, alcoologues, au mieux sous la forme d'une équipe hospitalière de liaison et de soins en addictologie (ELSA).

Organisation du suivi

L'objectif est un suivi de grossesse précoce, ce qui nécessite un travail en réseau et un climat de confiance avec les médecins généralistes et les centres spécialisés (CSAPA et CAARUD) qui suivaient ces femmes. Ces femmes doivent être suivies en tant que femme enceinte (pas « toxico ») ayant une grossesse à risques [3], avec un esprit de réduction des risques autant que supportable par les femmes. Les soins, pendant la grossesse et le post-partum, doivent être personnalisés en fonction du contexte global et assurés par une équipe pluridisciplinaire chaleureuse, avec un discours homogène sans contradictions, ouverte aux questions du couple : obstétricien(ne)s et sages-femmes pour le suivi de grossesse, pédiatres avec un contact anté-natal, anesthésistes, psychologues, travailleurs sociaux, et ELSA pour les soins d'addictologie (TSO, substituts nicotiniques, alcoologie, indications et modalités d'un éventuel sevrage). Le suivi échographique sera renforcé. L'objectif principal est que ces femmes soient le mieux équilibrées que possible pendant la période vulnérable du post-partum, pour qu'elles puissent participer activement aux soins de leur enfant et être valorisées dans leur fonction parentale, pour une mise en place la plus harmonieuse possible du lien mère-enfant.

Accueil du nouveau-né

La prise en charge du nouveau-né en salle de naissance est organisée en fonction de l'anamnèse obstétricale. Une prise massive de BZD peut nécessiter un traitement par anexate en cas d'apnée primaire. La prescription de Narcan® est formellement contre-indiquée en cas de consommation chronique d'opiacés pendant la grossesse ; il provoquerait l'apparition d'un SSNN immédiat et sévère. Sauf en cas de besoins de soins de réanimation, la place du nouveau-né de mère toxicomane est le plus souvent possible en maternité dans la chambre de sa mère, au mieux en chambre « kangourou » (1 lit de suites de couches et un lit de néonatalogie dans la même chambre) ; cette hospitalisation conjointe diminue la fréquence et la sévérité du SSNN et le recours au traitement morphinique [16]. Le risque de SSNN intense existe surtout après exposition in utero aux opia-

cés, surtout si associée à la prise de BZD et en cas de polytoxicomanie. Sa gravité est imprévisible et sera mesurée par les scores de Lipsitz ou de Finnegan. Le traitement est essentiellement le nursing avec et par la mère : berçage, peau à peau, allaitement maternel qui doit être encouragé (sauf sérologie VIH positive chez la mère). Le traitement médicamenteux par dérivés morphiniques [14, 17] ne doit être prescrit qu'en cas de SSNN très sévère « inconsolable ».

Retour au domicile

L'organisation de la sortie [18] doit être anticipée en cours de grossesse s'il existe des vulnérabilités psycho-sociales, lors de réunions d'évaluation pluriprofessionnelles incluant les partenaires de la ville. Selon le contexte familial, la sortie peut s'organiser à domicile ou dans un hébergement plus ou moins encadré avec la PMI, et au besoin l'Aide Sociale à l'Enfance (Aide Éducative à Domicile) ou même judiciaire (Aide Éducative en Milieu Ouvert). Quand la sortie avec la mère n'est pas envisageable, la Justice peut prononcer une Ordonnance de Placement Provisoire et l'enfant sera pris en charge en pouponnière ou en famille d'accueil de l'Aide Sociale à l'Enfance, avec si possible un maintien du lien avec la mère.

Les différents facteurs influençant le devenir à long terme sont résumés dans le [tableau 16.3](#).

Conclusion

La grossesse est une fenêtre d'opportunité pour infléchir la trajectoire d'une femme toxicomane dont c'est assez souvent la première occasion pour proposer des soins d'addictologie. L'analyse des effets sur l'enfant, produit par produit, doit être nuancée par l'existence quasi-constante de poly-consommations [1]. Le pronostic obstétrical et pédiatrique dépend du nombre et de la nature des produits consommés et du style de vie. Le pronostic a été nettement amélioré par une prise en charge par une équipe pluriprofessionnelle chaleureuse, bien formée et cohérente et un Réseau Périnatalité/Addictions [2-5]. Le plus important est un changement de regard, plus humain et chaleureux, envers ces familles.

Tableau 16.3. Facteurs influençant le pronostic à long terme des enfants de mère toxicomane.

	Risque de troubles du développement cognitif et comportemental	Risque de malformations
Environnement : qualité de la relation parents/enfant et du style de vie de l'entourage	++++	0
Alcool	+++	+++ surtout cérébrales
Prématurité, RCIU, hypoxie perinatale après une grossesse peu ou pas suivie	+++	0
Cocaïne, crack*	+	±
Tabac, cannabis, amphétamines*	± surtout hyperactivité et troubles de l'attention	0
Opiacés* (dont les traitements de substitution)	0	0

* Sans les effets de l'environnement.

Références

- [1] Simmat-Durand L, Toutain S, Vellut N, et al. Poly-drug use during pregnancy and first neonatal outcome data in a French ten year retrospective study. *J Neonatal Nursing* 2012; 18 : 238–40.
- [2] Brulet C, Chanal C, Ravel P, et al. Un suivi multidisciplinaire et un soutien psychosocial diminuent les complications de la dépendance aux opiacés chez les femmes enceintes : 114 grossesses suivies en 5 ans. *Presse Méd* 2007; 36 : 1571–80.
- [3] Lejeune C. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. Spécificités de prise en charge de certaines populations : Femmes enceintes et périnatalité. Audition publique de la Haute Autorité de Santé, Paris 1 et 2 février 2007. *Alcoologie et Addictologie* 2007; 29 : 443–8.
- [4] Reichert M, Weil M, Lang JP. Prendre en soin une femme enceinte usagère de substances psychoactives en Alsace : le réseau maternité et addictions. *Psychotropes* 2010; 16 : 33–46.
- [5] Simmat-Durand L. Grossesse avec drogues. Entre médecine et sciences sociales, 1 vol. Paris : l'Harmattan; 2009.
- [6] Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353 : 221–6.
- [7] Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82 : 250–7, and the.
- [8] Bandstra ES, Burkett G. Maternal-fetal and neonatal effects of in utero cocaine exposure. *Semin Perinatol* 1991; 15 : 288–301.
- [9] Ogunyemi D, Hernandez-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15 : 253–9.
- [10] Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159 : 824–34.
- [11] Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics* 2010; 125 : 554–65.
- [12] Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* 2012; 71 : 215–9.
- [13] Karila L, Cazes O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2006; 35 : 62–70.
- [14] Lejeune C, Genest L, Miossec E, et al. Analyse rétrospective des données de 170 nouveau-nés de mères consommatrices de substances psychoactives, Ile-de-France, 1999–2008. *Arch Pédiatr* 2013; 20 : 146–55.
- [15] Oei J, Abdel-Latif ME, Clark R, et al. Short-term outcomes of mothers and infants exposed to antenatal amphetamines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95 : F36–41.
- [16] Saiki T, Lee S, Hannam S, Greenough S. Neonatal abstinence syndrome-postnatal ward versus neonatal unit management. *Eur J Pediatr* 2010; 169 : 95–8.
- [17] Osborn DA, Cole M, Jeffery H. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10, CD002059.
- [18] Lejeune C. Nouveau-né de mère toxicomane. In : Hascoet JM, Vert P, editors. *Sortie de maternité et retour à domicile du nouveau-né*, 1 vol. Paris : Elsevier Masson; 2009. p. 145–50.

Pathologies psychiatriques et grossesse

CHAPITRE **17**

C. Dubertret, M. de Pradier

PLAN DU CHAPITRE

Pathologies psychiatriques rencontrées chez la femme enceinte

Dépressions anténatales

Présentation de la pathologie

Facteurs de risque

Dépistage lors du suivi de grossesse

Risques et conséquences sur la grossesse

Traitements

Suivi en post-partum

Trouble bipolaire

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Dépistage lors du suivi de grossesse

Risque et conséquence sur la grossesse

Traitement

Suivi en post-partum

Troubles du comportement alimentaire

Présentation de la pathologie

Risques et conséquences sur la grossesse

Prise en charge préconceptionnelle

Traitement

Suivi en post-partum

Troubles anxieux

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

Traitement

Suivi en post-partum

Troubles schizophréniques

Présentation de la pathologie

Avis préconceptionnel

Suivi de grossesse

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

Traitement

Suivi en post-partum

Facteurs de risque amenant à craindre la survenue de troubles psychiques de la grossesse et du post-partum

Conduite à tenir en cas de troubles psychiques de la grossesse

Points clés

- Les facteurs de risque de troubles psychiques à rechercher sont les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux, les antécédents obstétricaux pathologiques, toute pathologie sévère de la grossesse et un contexte social ou familial difficile ou conflictuel.
- Les syndromes dépressifs sont fréquents pendant la grossesse (10 % des grossesses).
- Beaucoup de symptômes psychiatriques durant la grossesse sont des facteurs de risque de dépression du post-partum, pathologie fréquente touchant 13 % des femmes. Les troubles dépressifs du post-partum peuvent retentir sur le développement psychique, cognitif et moteur de l'enfant. Il est nécessaire de faire le diagnostic précocement et de prendre en charge correctement ces patientes.
- La psychose puerpérale confuso-délirante survient le plus souvent dans la semaine qui suit la naissance avec 20 % de récurrences lors de grossesses ultérieures. C'est le plus souvent le premier épisode d'un trouble bipolaire ou un épisode thymique d'un trouble bipolaire déjà connu.

Depuis la monographie de Louis Victor Massé en 1858 intitulée *Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices* [1], la psychiatrie périnatale est devenue un

champ à part entière de la psychiatrie. Les premiers troubles mentaux décrits en relation avec la grossesse ont été ceux du post-partum, la dépression fréquente (13 % des accouchées) et les autres troubles de l'humeur, allant de la psychose du post-partum rare, mais particulièrement sévère, au blues du post-partum, le syndrome dysphorique discret et bref survenant après l'accouchement. L'intérêt pour les troubles psychiatriques de la grossesse est plus récent. Des troubles mineurs sont fréquents, selon la période de la grossesse. Au 1^{er} trimestre, on peut noter des troubles du caractère avec irritabilité, labilité émotionnelle, troubles du comportement alimentaire à type de boulimie ou d'envies, vomissements ou hypersialorrhée. Au dernier trimestre : une anxiété concernant l'état de l'enfant ou l'accouchement, une insomnie. Les pathologies les plus sévères qui surviennent au cours de la grossesse sont : les dépressions anténatales assez fréquentes, d'intensité variable le plus souvent modérée, qui correspondent à un premier épisode ou survenant chez des femmes présentant des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire, les épisodes délirants dans le cadre d'un trouble schizophrénique. Ces situations cliniques fréquentes s'accompagnent de complications et requièrent donc un meilleur repérage et une prise en charge adaptée à la femme enceinte.

Pathologies psychiatriques rencontrées chez la femme enceinte

Dépressions anténatales

Présentation de la pathologie

La dépression est fréquente, de l'ordre de 5 à 12 % des grossesses [2, 3]. La prévalence ne diffère pas significativement de celle de la population féminine du même âge si l'on considère la dépression majeure [4, 5]. La grossesse ne protège donc pas de la dépression, ni ne l'aggrave.

La dépression est caractérisée par une tristesse, accompagnée d'un ralentissement psychomoteur, d'un retrait, d'une anhédonie caractérisant la perte de l'élan vital. L'appétit, le sommeil, le désir sexuel peuvent aussi être affectés. Ces symptômes sont constants sur une durée d'au moins

2 semaines. La dépression anténatale peut présenter quelques difficultés diagnostiques, en partie du fait de l'important chevauchement entre les symptômes dépressifs et ceux végétatifs observés durant la grossesse notamment au 1^{er} trimestre. La dépression peut être souriante sans ralentissement psychomoteur franc, avec une note anxieuse fréquemment associée. Les plaintes somatiques sont parfois difficiles à relier à la dépression, telles que la fatigue ou d'autres perturbations fonctionnelles comme les troubles du sommeil attribués à la grossesse. D'autre part, la femme enceinte semble moins encline à livrer sa tristesse, par sentiment de culpabilité.

Facteurs de risque

On retrouve tous les facteurs de risque de la dépression : antécédents de dépression personnels ou familiaux ou de dépression du post-partum, contexte socio-économique défavorable, difficultés familiales et absence de soutien social. De façon plus spécifique, certains facteurs liés à la grossesse sont associés au risque de dépression anténatale : l'absence de désir de grossesse ou une ambivalence marquée [6], les antécédents d'accidents obstétricaux, d'interruption volontaire de grossesse, d'interruption médicale de grossesse, une procréation médicale assistée.

Dépistage lors du suivi de grossesse

La dépression gravidique est souvent méconnue, avec des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant. Le dépistage est donc important, notamment chez les patientes à risques. Il peut s'appuyer sur un outil d'évaluation : l'Edinburg Post-Natal Scale (EPDS) [7], autoquestionnaire en dix items.

Risques et conséquences sur la grossesse

Le premier risque est l'absence de recours aux soins. La proportion de dépression traitée durant la grossesse est faible [8], plus élevée en cas de dépression récurrente et d'antécédents de traitement [9].

Pour la mère, les complications sont celles de toute dépression (tentative de suicide, conduites addictives, retentissement social et professionnel) auxquelles s'ajoutent certaines complications obs-

tétricales, liées à un moindre suivi de la grossesse. Le risque de développer une dépression post-natale est majeur avec des conséquences délétères pour la relation mère-enfant.

Pour les enfants exposés à la dépression anténatale, les conséquences sont la prématurité, l'hypotrophie, la mauvaise adaptation néonatale, les troubles précoces du développement et l'altération du lien mère-bébé. Il pourrait exister un risque majoré de mort subite du nourrisson, qui, s'il venait à être confirmé, serait la complication la plus grave avec le suicide maternel.

Traitements

Pour les dépressions légères, l'abstention médicamenteuse accompagnée d'un suivi psychothérapique est légitime. Pour les formes modérées à sévères, les médicaments antidépresseurs (tricyclique ou inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, à savoir ISRS) ont montré une efficacité durant la grossesse (APA, 2000) [10]. Les données des études sur le risque tératogène sont rassurantes pour les tricycliques, avec quelques réserves pour les ISRS qui ont amené à une mise en garde pour la paroxétine (risque de malformations cardiaques le plus souvent mineure). Les ISRS en fin de grossesse ont été corrélés à une majoration faible mais significative du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) néonatale. Les données sur les conséquences neurodéveloppementales sont en revanche rassurantes. En revanche, une dépression gravidique non traitée peut entraîner chez certains enfants des retards d'acquisition [11].

Durant la période foetale et néonatale, sont observés, le plus souvent de façon transitoire et peu sévère, un syndrome d'imprégnation et un syndrome de sevrage possible à la naissance (retard émission méconium, rétention urinaire, trouble du tonus, tachypnée, trémulations, hyperexcitabilité, irritabilité) nécessitant une simple surveillance.

Suivi en post-partum

Ces patientes, même asymptomatiques au moment de l'accouchement, ont un risque important de dépression post-natale apparaissant dans le mois qui suit l'accouchement. Un séjour un peu plus long à la maternité peut être nécessaire afin d'évaluer l'humeur par des entretiens psychiatriques à la maternité.

Trouble bipolaire

Présentation de la pathologie

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente et sévère caractérisé par l'alternance d'épisodes maniaques et dépressifs, parfois associés à des symptômes psychotiques. Ces épisodes sont entrecoupés de périodes de rémission « euthymiques ». Le trouble peut débuter durant la grossesse ou en post-partum précoce. La prévalence est estimée à 1 % de la population. Elle est souvent associée à des conduites suicidaires et addictives, à un handicap de fonctionnement [12]. La vulnérabilité à ce trouble implique des facteurs génétiques et environnementaux [13]. La dépression revêt les symptômes classiques et peut être particulièrement sévère, voire accompagnée d'éléments délirants. Les épisodes maniaques associent à une exaltation de l'humeur, une grande agitation psychomotrice, une désinhibition, une logorrhée, une tachypsychie et des troubles du sommeil à type d'insomnie souvent totale. Ces états nécessitent une hospitalisation en psychiatrie le plus souvent. Quand les symptômes sont moins marqués et compatibles avec une prise en charge le plus souvent ambulatoire, on parle d'état hypomaniaque. Cette pathologie sévère nécessite un traitement au long cours, stabilisateur de l'humeur.

Avis préconceptionnel

Les femmes présentant un trouble bipolaire s'interrogent souvent sur les risques de transmission de la pathologie à leur enfant et des prises de traitement thymorégulateur durant la grossesse. Le risque pour l'enfant de développer un trouble bipolaire est en effet majoré si un des parents est atteint. Cependant, l'influence de l'environnement est majeure dans le déclenchement de ces pathologies qui peuvent aujourd'hui être stabilisées et entraîner le plus souvent un handicap modéré.

La sévérité de la maladie, le nombre d'épisodes, la réponse aux traitements régulateurs de l'humeur, la stabilité de l'humeur dans le temps sous traitements vont guider la conduite à tenir. Si la pathologie est peu sévère avec un nombre espacé d'épisodes, le traitement peut tenter d'être arrêté par une décroissance très lente des posologies sur plusieurs mois sans variation thymique de l'humeur et une reprise en post-partum précoce à la

maternité. Le plus souvent, l'arrêt d'un traitement ne semble pas envisageable, il est peut être nécessaire de le modifier afin qu'il soit compatible avec la grossesse. Un suivi psychiatrique rapproché est indispensable quelle que soit la conduite adoptée.

Dépistage lors du suivi de grossesse

Il faut penser à rechercher des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire, de dépression du post-partum ou de psychose puerpérale.

Risque et conséquence sur la grossesse

Les risques sont celui de la dépression déjà décrits, celui des troubles du comportement de la manie et celui des traitements thymorégulateurs.

Traitement

Les patientes souffrant de trouble bipolaire nécessitent très majoritairement un traitement, même pendant leur grossesse. Deux traitements thymorégulateurs sont proscrits durant la grossesse : l'acide valproïque (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®) et la carbamazépine (Tégrétol®). L'acide valproïque multiplie par 3 à 4 la fréquence de diverses malformations (fermeture du tube neural, spina bifida, cardiopathies, squelette (membres), dysmorphie faciale, craniosténoses). Durant la période foetale peut être observé un retard de croissance intra-utérin, hypoglycémie, coagulopathie en période foetale et néonatale, ainsi qu'un trouble du développement psychomoteur et du comportement dans l'enfance. La carbamazépine peut être à l'origine d'anomalies de fermeture du tube neural.

Les traitements recommandés durant la grossesse chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire sont :

- la lamotrigine, thymorégulateur, antiépileptique, qui convient aux troubles bipolaires à polarité dépressive, mais prévient peu les épisodes maniaques ;
- le lithium, mais qui expose durant la période embryonnaire à un risque de malformations cardiaques (maladie d'Ebstein). Une échographie supplémentaire permet le repérage des malformations. La période à risque étant

comprise entre le 18^e et le 40^e jour, le lithium arrêté en phase préconceptionnelle peut être repris après 9 SA. Cependant, le risque est alors la rechute thymique de 50 % à 3 mois suivant l'arrêt du lithium. Une grossesse sous lithium nécessite un contrôle mensuel des lithiémies et l'adaptation des doses. Le risque de prématurité serait multiplié par 2,5.

- l'olanzapine (Zyprexa®), antipsychotique atypique, pour lequel aucune malformation n'est rapportée par les données importantes disponibles. Les risques connus sont le diabète gestationnel, la macrosomie et la sédation néonatale.

Suivi en post-partum

Le trouble bipolaire expose à un fort risque de rechute en post-partum sous forme d'un épisode dépressif, maniaque ou d'un tableau de psychose puerpérale typique, lequel en fait correspond dans 70 % des cas à une manifestation du trouble bipolaire.

Ces patientes ont donc besoin d'un séjour un peu long à la maternité comprenant des entretiens psychiatriques et la reprise de leur traitement thymorégulateur habituel.

Il est souvent nécessaire de prendre le bébé en nursery les premières nuits afin qu'elles se reposent, d'autant que les perturbations du rythme de sommeil normal peuvent être un facteur de décompensation.

Troubles du comportement alimentaire

Présentation de la pathologie

Les troubles du comportement alimentaire, anorexie ou boulimie, sont des pathologies fréquentes concernant en majorité les femmes en âge de procréer. Jusqu'à 3 % des femmes enceintes ont un trouble du comportement alimentaire (TCA). La fertilité est perturbée [14] en cas de surpoids et surtout d'anorexie restrictive dans le cadre d'une insuffisance gonadotrope hypothalamique qui est réversible. Les symptômes et les préoccupations autour de l'image corporelle, de l'alimentation et du poids persistent de façon moins intense pendant la grossesse (sauf dans les formes les plus sévères), puis resurgissent en post-partum parfois de manière plus intense [15].

Risques et conséquences sur la grossesse

Les grossesses se déroulent le plus souvent sans complication majeure. Un petit poids de naissance est fréquemment observé en cas d'anorexie, corrélé à la prise de poids de la mère durant la grossesse. Les femmes souffrant de boulimie feraient plus de diabète gestationnel. Des risques de césarienne, de prématurité, de vomissements gravidiques restent à confirmer.

Prise en charge préconceptionnelle

Il serait souhaitable que les TCA soient dépistés dans les centres de procréation médicalement assistés où ces femmes sont amenées à consulter du fait de troubles de l'ovulation, afin de leur proposer si possible une prise en charge adaptée.

Traitement

Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée entre obstétriciens et sages-femmes et psychiatres. Les équipes doivent définir avec la patiente la prise de poids à atteindre. Une psychothérapie cognitivo-comportementale est la plus adaptée et à la prise en charge des TCA.

Suivi en post-partum

Une attention doit être portée au risque de résurgence des troubles alimentaires. Surtout, un TCA actuel ou passé est un facteur de risque important de dépression post-natale.

Troubles anxieux

Présentation de la pathologie

Les troubles anxieux d'intensité variable sont fréquents, préexistants ou développés au cours de la grossesse. Les troubles préexistants peuvent être à type de troubles obsessionnels compulsifs, troubles paniques ou phobies spécifiques.

La grossesse peut entraîner des symptômes anxieux qui sont des manifestations normales au cours de la grossesse, mais peuvent être plus ou moins invalidants. Au 1^{er} trimestre prédomine la peur d'avoir un enfant anormal, de le perdre, de ne pas être à la hauteur; au 3^e trimestre la peur de l'accouchement, de l'anormalité de l'enfant.

Avis préconceptionnel

En cas de traitement au long cours pour un trouble anxieux, celui-ci peut être rediscuté. A-t-elle encore besoin d'un traitement médicamenteux? A-t-elle envisagé une psychothérapie (notamment thérapie cognitive et comportementale)? Si l'arrêt d'un traitement ne semble pas envisageable, il est peut-être nécessaire de le modifier.

Suivi de grossesse

Un suivi classique est suffisant en prenant le temps lors des consultations de répondre aux interrogations de ces patientes. Il ne faut pas hésiter lorsque la symptomatologie s'intensifie, devient invalidante avec des répercussions sur la vie familiale ou professionnelle, d'adresser ces femmes à un psychologue ou si besoin un psychiatre.

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

Il s'agit principalement des effets secondaires du traitement sur le nouveau-né.

Traitement

On peut prescrire deux types de traitement, les antidépresseurs (voir Dépression anténatale) ou les anxiolytiques qui sont de deux types.

- Les benzodiazépines. On préférera l'oxazépam qui n'a pas de métabolite actif et qui a une demi-vie intermédiaire. Il existe beaucoup de données, sans risque malformatif. Aux 2^e-3^e trimestres, il peut y avoir une diminution des mouvements fœtaux. Le nouveau-né peut présenter des symptômes d'imprégnation et de sevrage. Ce traitement passe faiblement dans le lait maternel (1 %), on peut donc prescrire 10 mg trois fois par jour en surveillant les signes de sédation.
- Les antihistaminiques comme l'hydroxyzine. Il existe beaucoup de données et un recul important, sans risque malformatif. Il ne faut pas prescrire de doses trop fortes car le risque de sédation est alors important pour le nouveau-né (100 mg/j). L'allaitement est déconseillé.

Suivi en post-partum

Ces patientes ont surtout besoin d'être rassurées. Un séjour un peu plus long à la maternité peut être

nécessaire. Il s'agit de femmes plus fragiles, qui peuvent présenter plus fréquemment des dépressions du post-partum.

Troubles schizophréniques

Présentation de la pathologie

Le trouble schizophrénique touche 1 % de la population, le sex-ratio est de 1. Le trouble éclot à la fin de l'adolescence et débute par des prodromes (isolement social, trouble attentionnel, trouble de la mémoire, trouble des fonctions exécutives).

Il existe une grande hétérogénéité clinique mais on peut regrouper les symptômes en trois grandes dimensions. Les symptômes positifs comprennent les idées délirantes, les hallucinations (auditives, visuelles, cénesthésiques, gustatives, olfactives), les pensées imposées, les actes imposés et les idées de référence. Les symptômes de désorganisation associent des troubles du cours de la pensée (discours incohérent, associations floues, hermétisme, illogisme, néologismes), des troubles de l'affectivité (discordance, étrangeté, bizarrerie) et des troubles du comportement (maniérisme, rituels stéréotypés, habillement décalé peu soigné). Et, enfin, la troisième dimension correspond à la symptomatologie négative qui associe le détachement affectif (froideur, émoussement affectif), une vie relationnelle pauvre avec un isolement social de plus en plus marqué, un fonctionnement cognitif déficitaire (perte d'intérêt, ralentissement, difficultés d'abstraction, échec de communication implicite) et une incurie. Cette pathologie nécessite un traitement antipsychotique au long cours.

Avis préconceptionnel

En France, 3 500 à 5 000 grossesses concerneraient des femmes souffrant de trouble schizophrénique. Le plus souvent, ces grossesses ne sont pas programmées. C'est un sujet trop peu évoqué avec nos patientes qui n'osent pas toujours nous faire part de leur désir de devenir mère. Leurs vies conjugales sont souvent chaotiques et ne nous paraissent pas toujours propices à l'arrivée d'un enfant. La découverte de ces grossesses est le plus souvent tardive.

Nous avons donc peu l'occasion de donner un avis préconceptionnel mais si l'occasion se présente il faut accompagner ce désir, adapter le

traitement et prévenir le couple des joies et des difficultés à vivre une grossesse et à devenir mère tout en continuant à gérer au mieux une pathologie souvent capricieuse. Cette pathologie à déterminisme complexe résulte de l'interaction d'une vulnérabilité génétique et de facteurs environnementaux et les études épidémiologiques évaluent que le risque pour l'enfant à venir de développer une schizophrénie est de 10 % si un des parents est atteint et de 40 % si les deux parents sont malades.

Suivi de grossesse

Ces femmes nécessitent un suivi obstétrical classique associé à un suivi psychiatrique rapproché, si possible dans le même établissement. Le traitement doit être adapté à la grossesse. Elles pourront rencontrer un psychiatre de liaison qui sera également présent en post-partum et qui doit essayer d'évaluer les capacités parentales de ces patientes. Il est nécessaire de rencontrer les futurs pères et la famille.

La plupart des femmes présentant un trouble schizophrénique (80 %) rapportaient un vécu positif de leur grossesse [16]. Elles perçoivent leur grossesse de façon très variée, le déni de grossesse est plus fréquent, elles peuvent avoir une connaissance confuse de l'état de grossesse, sans pour autant « attendre un enfant ». Elles peuvent présenter une sensation de remplissage corporel par un organe surajouté qui se développe en elle et grâce à elle. Elles peuvent présenter divers syndromes délirants, avoir l'impression qu'elle souffre d'un cancer (masse ressemblant à une maladie) qui les ronge, qu'elles ont le diable en elle... Elles peuvent se montrer indifférentes ou avoir des perceptions vraies. Elles ont le plus souvent du mal à avoir une représentation imaginaire de l'enfant.

Risques et conséquences de la maladie sur la grossesse

Les risques de complications obstétricales [17] sont le plus souvent secondaires à un suivi irrégulier, à une mauvaise hygiène de vie (tabagisme, prise d'alcool, de toxique). Par ailleurs, ces patientes sont moins alertées par les symptômes obstétricaux anormaux (disparition des mouvements du fœtus, contractions utérines répétées).

Enfin, les traitements ont des effets secondaires non négligeables sur les bébés (syndrome de sevrage, syndrome d'imprégnation).

Traitement

Les patientes souffrant de troubles schizophréniques nécessitent de prendre un traitement même pendant leur grossesse. Le plus souvent, il associe plusieurs molécules dont des antipsychotiques ou neuroleptiques.

Chlorpromazine (Largactil®)

Il existe de nombreuses données et le recul est important. C'est le neuroleptique le mieux connu chez la femme enceinte. On ne retrouve pas d'augmentation du risque malformatif. Les risques pour le nouveau-né sont ceux de présenter un syndrome extrapyramidal et/ou atropinique (hypertonie, trémulations, troubles respiratoires et distension abdominale).

Halopéridol (Haldol®)

Il existe de nombreuses données et le recul est important. C'est un des neuroleptiques les mieux connus chez la femme enceinte. On ne retrouve pas d'augmentation du risque malformatif. Les risques pour le nouveau-né sont le syndrome extrapyramidal et/ou atropinique (hypertonie, trémulations, troubles respiratoires et distension abdominale). Son passage est variable dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé sauf pour des posologies allant jusqu'à 5 mg/j et pour quelques semaines.

Olanzapine (Zyprexa®)

Il existe de nombreuses données, il n'y a pas de risque de malformation. Ce traitement a une légère incidence sur le poids de naissance. L'allaitement est possible jusqu'à 10 mg par jour. Le bébé nécessite alors une surveillance clinique car il peut être légèrement somnolent.

Risperidone (Risperdal®)

Les données publiées chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. La rispéridone n'est pas tératogène chez l'animal. Au 1^{er} trimestre, on préfère prescrire un neuroleptique plus connu. Les nouveau-nés peuvent présenter une hypertonie, des trémulations ou une sédation transitoire. L'allaitement est possible pour des doses inférieures à 6 mg/jour (peu de passage 5 %), dose la plus souvent indétectable mais demi-vie longue.

Suivi en post-partum

Ces patientes ont besoin d'un suivi adapté dans le post-partum comprenant des entretiens psychiatriques à la maternité, la remise en place de leur traitement habituel s'il avait été modifié pendant la grossesse, un accompagnement soutenu dans les soins au bébé.

Il est souvent nécessaire de leur prendre leur bébé pendant les premières nuits afin qu'elles puissent se reposer et retrouver un rythme de sommeil normal, ce qui peut être un facteur déclenchant de décompensation.

Elles ont besoin d'un séjour un peu long à la maternité afin d'observer leur capacité à prendre soin de leur enfant, la qualité des premières interactions mère-enfant et l'absence de rechute de leur maladie. En effet, on observe 25 % de décompensation psychotique dans les 6 premiers mois [18], souvent après 3 semaines. Le tableau associe des troubles du sommeil, une anxiété croissante et un processus dissociatif ou délirant au premier plan.

On pourra leur proposer en fonction des offres de soins une hospitalisation en unité mère-enfant ou des consultations précoces dans des unités de suivi ambulatoire pédopsychiatrique afin de favoriser et d'améliorer la qualité des liens mère-enfant.

Facteurs de risque amenant à craindre la survenue de troubles psychiques de la grossesse et du post-partum

Il faut les identifier en début de grossesse, en cas d'événements pathologiques gravidiques et au moment de l'accouchement. L'entretien dit du « du 4^e mois » doit permettre de repérer ces facteurs de risque.

Les facteurs de risque impliqués dans la survenue de troubles psychiatriques en post-partum sont multiples. La période périnatale est une période de stress marquée par des changements psychosociaux et psychodynamiques, des stress obstétricaux et des changements biologiques (endocriniens et sérotoninergiques) auxquels la femme doit s'adapter rapidement.

On recherchera :

- en début de grossesse :
 - antécédents psychiatriques personnels ou familiaux,
 - antécédents médicaux ou obstétricaux pathologiques : mort in utero, malformations fœtales, IMG, enfant de petits poids, enfants hospitalisés longtemps, enfants porteurs d'un handicap sévère,
 - grossesse non désirée, non suivie, conflit conjugal, parent isolé;
- au cours de la grossesse :
 - symptômes ou manifestations anxieuses marquées,
 - stress lié à une grossesse pathologique, la découverte de malformations ou d'anomalies faisant craindre une malformation,
 - éloignement familial, un événement de vie difficile (deuil, séparation, etc.);
- après la naissance :
 - accouchement difficile, morbidité maternelle sévère,
 - morbidité néonatale,
 - séparation mère-enfant (enfant transféré, etc.).

Conduite à tenir en cas de troubles psychiques de la grossesse

La prise en charge est pluridisciplinaire (obstétriciens, sages-femmes, psychologues, psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, assistantes sociales, etc.).

Pendant la grossesse, on peut avoir recours à plusieurs systèmes de prise en charge :

- hospitalisation en psychiatrie ou en maternité;
- accueil de jour qui permet un travail avec des psychiatres, psychologues et infirmières psychiatriques;
- suivi en consultation externe psychiatrique régulier.

Références

- [1] Marcé LV. Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices. Paris : L'Harmattan; 2002 1858, réédition.
- [2] Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy : systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103 : 698–709.
- [3] Moses-Kolko EL, Roth EK. Antepartum and postpartum depression : healthy mom, healthy baby. *J Am Med Womens Assoc* 2004; 59 : 181–91.
- [4] Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, et al. Perinatal depression : prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 119 : 1–8.
- [5] Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 805–15.
- [6] Rich-Edwards JW, Kleinman MAK, Hacker MR, Majzoub J, Wright RJ, Gillman MW. Elevated mid-pregnancy corticotropin-releasing hormone is associated with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 : 1946–51.
- [7] Cox JL, Chapman G, Murray D, Jones P. Validation of the Edinburgh Post-natal Depression Scale (EPDS) in non-post-natal women. *J Affect Disord* 1996; 39 : 185–9.
- [8] Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, Bachman DJ, Whitlock EP, Hornbrook MC. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *Am J Psychiatry* 2007; 164 : 1515–20.
- [9] Flynn HA, Blow FC, Marcus SM. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28 : 289–95.
- [10] APA, American Psychiatric Association. Practice guideline for treatment of Psychiatric disorder. Washington DC 2000.
- [11] Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Child development exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life : a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1889–95.
- [12] Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders : a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167 : 1116–24.

- [13] Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Røysamb E, Neale MC, et al. (2011) The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and sub-syndromal common DSM-IV axis I and all axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 168 : 29–39.
- [14] Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity : prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 306 : 484–7.
- [15] Crow SJ, Agras WS, Crosby R, Halmi K, Mitchell JE. Eating disorder symptoms in pregnancy : a prospective study. *Int J Eat Disord* 2008; 41 : 277–9.
- [16] Darves-Bornoz JM, Lempérière T, Degiovanni A, Sauvage D, Gaillard P. Psychotic women and their children. *Ann Med Psychol (Paris)* 1995; 153 : 286–9, discussion 289–90.
- [17] Sutter-Dallay A. Psychose et maternité. *Inf Psychiatr* 2010; 86 : 153, 51.
- [18] McNeil T, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Pregnant women with non organic psychosis : life situation and experience of pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68 : 445–57.

PLAN DU CHAPITRE

Introduction et données démographiques

Pathologies préexistantes liées à l'âge – Prise en charge préconceptionnelle

Complications maternelles

- HTA gravidique et pré-éclampsie
- Diabète gestationnel
- Mortalité maternelle

Conséquences fœtales et néonatales

- Retard de croissance intra-utérin et faible poids de naissance
- Mort fœtale in utero
- Morbidité et mortalité périnatale
- Anomalies congénitales

Conséquences obstétricales

- Accouchement prématuré
- Césarienne
- Placenta prævia et hématome rétroplacentaire
- Cas des grossesses multiples

Impact de la FIV et du don d'ovocytes sur les risques maternels et périnataux chez les femmes d'âge avancé

Conclusion et implications pour la pratique clinique

Points clés

- Il n'y a pas d'argument pour modifier la prise en charge des grossesses singletons.
- Les risques sont significativement augmentés surtout en cas de comorbidité.
- Les femmes ayant un âge très avancé ayant recours à l'assistance à la procréation devraient donc en être informées pour pouvoir prendre une décision éclairée, bénéficier d'un bilan médical préconceptionnel, notamment cardio-vasculaire, et d'une politique de transfert électif d'un seul embryon après don

d'ovocytes de sorte à limiter les taux de grossesses multiples et la morbi-mortalité maternelle et fœtale.

Introduction et données démographiques

L'âge des femmes à l'accouchement augmente régulièrement dans les pays industrialisés représentant 2,3 % en 1995 et 3,5 % en 2010 [1, 2], avec un accroissement des femmes ayant un âge au-delà de 45 ans.

Pathologies préexistantes liées à l'âge – Prise en charge préconceptionnelle

Parmi les femmes plus âgées, il existe une prévalence élevée de l'hypertension artérielle (HTA) ou du diabète. Les antécédents de pathologies cardiaques, thrombo-emboliques ou encore certaines maladies auto-immunes sont plus fréquents. Ainsi, les taux de diabète préexistant de 0,8 %, 1,4 % et 4,5 %, les taux d'HTA chronique de 0,1 %, 2,7 % et 6,8 %, les taux d'obésité de 19 %, 23 % et 24 %, et les antécédents de césarienne sont 5,1 %, 21,2 % et 22,6 % parmi les femmes de 20–29 ans, 40–44 ans et ≥ 45 ans, respectivement [3].

En préconceptionnel, il convient donc de dépister ces pathologies, en particulier en cas d'obésité, ainsi que leurs complications potentielles, notamment cardio-vasculaires.

Complications maternelles (tableau 18.1)

HTA gravidique et pré-éclampsie

Le débit cardiaque augmente d'environ 35 % en raison d'une augmentation du volume systolique et de la fréquence cardiaque. Avec l'âge, l'on observe une perte progressive de la compliance vasculaire, rendant l'adaptation à la grossesse plus difficile avec l'âge [4].

L'incidence de la pré-éclampsie ou de l'hypertension artérielle gravidique est augmentée [3, 6, 7]. Yogev et al. rapportent des taux de pré-éclampsie 15 fois supérieurs chez les femmes ≥ 45 ans par rapport à celles entre 20 et 29 ans [3]. De même, Jacobsson et al., dans une étude de cohorte suédoise, trouvent des taux de pré-éclampsie sévère supérieurs chez les femmes ≥ 45 ans comparées à celles de 20–29 ans (OR ajusté = 1,86 [1,17–2,97]) [7].

Diabète gestationnel

Les taux de diabète gestationnel varient, allant de 1,3 % [7] à 43 % [8] pour les femmes de 45 ans et plus, et même de 20 % [9] à 42 % [8] pour les

Tableau 18.1. Résumé de l'impact de l'âge maternel avancé sur le déroulement et l'issue de la grossesse.

Complications	Données scientifiques
Maternelles	
HTA et pré-éclampsie	Risque constant et prouvé
Diabète gestationnel	Risque admis
Mortalité maternelle	Risque constant et prouvé
Fœtales et néonatales	
RCIU et petit poids de naissance	Risque discuté
Mort fœtale in utero	Risque admis
Morbidité et mortalité périnatale	Risque discuté
Anomalies congénitales	Risque constant et prouvé
Obstétricales	
Accouchement prématuré	Risque discuté
Césarienne	Risque constant et prouvé
Placenta prævia et HRP	Risque constant et prouvé

femmes de 50–65 ans. Le risque de diabète gestationnel est 5,2 fois plus élevé après 50 ans et 3,1 fois plus élevé après 45 ans qu'avant 35 ans [10]. Cependant, il est vraisemblable qu'une patiente d'âge avancé en bonne santé et de poids normal ait un risque faible de développer un diabète gestationnel [11].

Mortalité maternelle

De la même façon que pour la mortalité générale, la fréquence de la mortalité maternelle augmente avec l'âge [12]. Dans l'enquête nationale et confidentielle sur la mortalité maternelle (ENCMM), le risque de mort maternelle est huit fois plus élevé à 40–44 ans qu'à 20–24 ans et 30 fois plus au-delà de 45 ans [13].

Conséquences fœtales et néonatales

Retard de croissance intra-utérin et faible poids de naissance

Le taux d'enfants de poids < 2500 g est de 11 % pour les femmes ≥ 44 ans contre 4,2 % entre 20 et 29 ans ($p = 0,02$) [5]. Plusieurs hypothèses sont avancées : modifications de la vascularisation utérine liées à l'âge [14], diminution de la perfusion placentaire ou du passage transplacentaire des nutriments [4], augmentation de la morbidité maternelle (notamment de l'HTA chronique) [15] ou présence de myomes utérins [16].

Mort fœtale in utero

L'incidence des MFIU est supérieure chez les femmes ayant un âge avancé [7, 17] : après 45 ans il est de 4 fois supérieur que chez les femmes de 20–29 ans [7].

Morbidité et mortalité périnatale

La mortalité périnatale augmente avec l'âge maternel, avec des taux de 0,5 % à 20–29 ans, et 1,4 % à 45 ans et plus [7]. D'autres auteurs au contraire n'observent pas d'augmentation de la morbidité néonatale lorsque l'âge maternel croît [18, 19]. Les liens entre l'augmentation de la mor-

talité périnatale et les facteurs de confusion liés à l'âge tels ne sont pas totalement clairs [4]. Les femmes indemnes de maladie chronique semblent avoir un taux absolu de mortalité périnatale très faible [4], même si certains observent des taux de MFIU et de mortalité périnatale significativement supérieurs chez les femmes ≥ 45 ans, même en l'absence de maladie intercurrente [7].

Anomalies congénitales

L'âge avancé est le principal facteur de risque de trisomie 21 [12]. Les autres anomalies chromosomiques moins fréquentes telles que le syndrome de Klinefelter (47, XXY) ou la trisomie 18 semblent aussi augmenter de manière exponentielle avec l'âge [20].

Conséquences obstétricales

Accouchement prématuré

Un lien entre âge maternel avancé et accouchement prématuré est fréquemment retrouvé [3, 6, 7, 14, 19] mais inconstant [18, 21]. Il y a une augmentation du risque de prématurité globale (<37 SA) chez les femmes ≥ 45 ans, mais aussi de prématurité < 34 SA et < 32 SA [7]. S'ils rapportent une augmentation des risques d'accouchement < 37 SA et < 34 SA pour les patientes ≥ 45 ans, Yogev et al. ne trouvent pas de différence significative pour la prématurité sévère (<32 SA) [3]. Les risques sont également supérieurs après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents maternels, le mode de conception ou le type de grossesse, mettant en lumière l'influence propre de l'âge maternel.

Césarienne

Parmi les femmes de 45 ans et plus, les taux de césarienne sont extrêmement élevés et varient de 30 % à 92,4 % [3, 7–9, 14]. Le taux de césarienne est significativement supérieur parmi les femmes de 43 ans et plus comparées aux femmes de 25–35 ans (43,5 % versus 21,7 %) [19].

Cette augmentation peut s'expliquer par une plus grande fréquence des présentations dystociques, des placentas prævia et des utérus cicatriciels avec l'âge [3, 7, 17, 22]. Une diminu-

tion de l'efficacité des jonctions gap myométriales [21], ainsi que du nombre et de la sensibilité des récepteurs à l'ocytocine [23] seraient également responsables. L'anxiété des parents et des obstétriciens jouerait un rôle, le seuil d'intervention étant alors abaissé, en particulier lorsqu'elle a nécessité le recours à l'AMP [4, 17, 21]. Certains obstétriciens estiment également que l'âge maternel très avancé est un motif de césarienne en raison de la faible probabilité de grossesse ultérieure.

Placenta prævia et hématome rétroplacentaire

Les complications hémorragiques de la grossesse sont plus fréquentes parmi les femmes d'âge avancé, tant pour les singletons que pour les grossesses multiples [3, 7, 15, 24]. L'incidence des HRP (6,1 % versus 0,8 %) et de placenta prævia (4,4 % versus 1,6 %) chez les femmes ≥ 45 ans est augmentée comparée à celles de 20–29 ans [24]. Le décollement prématuré du placenta est attribué au vieillissement des vaisseaux utérins et est associé aux pathologies hypertensives chroniques [4]. L'augmentation de l'incidence du placenta prævia est, quant à elle, attribuée à une augmentation de la parité mais également à d'éventuels dommages progressifs de l'endothélium vasculaire [4].

Cas des grossesses multiples

La relation entre âge maternel et naissances multiples est connue [12]. En 2010 en France, le taux d'accouchement de jumeaux était de 10,6 ‰ à 20–24 ans, de 22,8 ‰ à 35–39 ans, de 22,1 ‰ à 40–44 ans et de 69,6 ‰ à 45 ans et plus [25]. Le recours aux techniques d'assistance à la procréation explique en partie cette augmentation, en raison du recours au don d'ovocytes [26]. Avant l'ère de l'assistance à la procréation, les taux de naissance gémellaire augmentaient de manière continue avec l'âge [27]. On estime qu'environ un quart à un tiers de l'augmentation des naissances multiples est expliquée par l'augmentation de l'âge maternel, indépendamment du recours aux traitements de l'infertilité [12].

Les grossesses multiples sont des grossesses particulièrement à risque périnatal [1], mais également de malformations congénitales [28]. La morbi-mortalité maternelle est également augmentée, avec une majoration des risques d'hypertension

artérielle et d'hémorragie de la délivrance, et un taux de mortalité maternelle trois fois plus élevé qu'après grossesse unique [12].

Ainsi, la grossesse multiple peut être incluse dans les « complications » des femmes d'âge avancé, ou au moins considérée comme un facteur intermédiaire majeur.

Impact de la FIV et du don d'ovocytes sur les risques maternels et périnataux chez les femmes d'âge avancé

L'âge maternel a un impact négatif significatif sur les résultats en fécondation in vitro (FIV), avec des taux de réussite extrêmement faibles après 44 ans [29]. Le recours au don d'ovocytes pallie les insuffisances de la FIV avec ovocytes autologues en permettant des grossesses très tardives, au-delà de la ménopause [30].

La plupart des études sur les grossesses après don d'ovocytes chez les femmes d'âge avancé montrent une augmentation des taux d'hypertension artérielle et surtout de pré-éclampsie [6, 31], de grossesses multiples [3, 6], d'accouchement prématuré [7, 14, 31] et de césarienne [6, 8, 9, 14].

Une série portant sur 380 patientes ≥ 43 ans, montre un taux de pré-éclampsie de 19,2 % chez les femmes de 43 ans et plus ayant eu une FIV avec don d'ovocytes. Ce risque est non seulement très élevé par rapport à celui de la population générale française où il varie de 0,5 à 2 %, mais il est également trois fois supérieur à celui des femmes du même âge n'ayant pas eu recours à la FIV (ORA = 3,3 [1,2-8,9]) [6]. Après don d'ovocytes, l'hypothèse d'une maladaptation immunologique à l'origine de la pré-éclampsie est avancée, l'unité foeto-placentaire étant alors considérée pour la femme comme une greffe allogénique totale et non plus une greffe semi-allogénique [32].

De même, le taux de faible poids de naissance ($< 2\,500$ g) est significativement plus élevé chez les femmes ≥ 43 ans après don d'ovocytes que chez celles n'ayant pas eu de FIV, ainsi que des taux de césarienne de 61,4 %, 42,1 % et 37,9 % selon que la grossesse a été obtenue par don d'ovocytes, FIV avec ovocytes autologues ou sans recours à la FIV [6]. Simchen et al. rapportent même un taux

de césarienne de 100 % parmi les femmes ayant un âge maternel extrême (50-65 ans) et une grossesse après don d'ovocytes [14].

La prévalence des grossesses gémellaires dans ce groupe de femmes contribue pour une grande part à l'augmentation des complications maternelles ou périnatales [14]. Il a été montré que l'utérus humain conserve ses facultés de réponse aux stéroïdes gonadiques et que l'endomètre peut se décidualiser, permettre la nidation et la grossesse bien après l'âge naturel de la ménopause [33]. Des taux d'avortements spontanés, de grossesses évolutives et d'accouchements similaires sont observés par Abdalla et al. lorsque les embryons de la même cohorte ovocytaire provenant d'une donneuse entre 25 et 35 ans sont simultanément transférés à des receveuses jeunes ou plus âgées (entre 21 et 52 ans) [30]. Une politique de transfert d'un seul embryon de bonne qualité serait donc particulièrement souhaitable [3].

Conclusion et implications pour la pratique clinique

À condition d'avoir éliminé les comorbidités en préconceptionnel ou en début de grossesse, il n'y a pas d'argument pour modifier la prise en charge des grossesses singletons, le « regard » particulier de l'équipe médicale pouvant au contraire aboutir parfois à une certaine iatrogénie (prématurité induite, déclenchement ou césarienne non justifiés). En revanche, les risques sont significativement augmentés en cas de comorbidité, de grossesse gémellaire ou de fécondation in vitro, notamment après don d'ovocytes. Les femmes ayant un âge très avancé ayant recours à l'assistance à la procréation devraient donc en être informées pour pouvoir prendre une décision éclairée, bénéficier d'un bilan médical préconceptionnel, notamment cardio-vasculaire, et d'une politique de transfert électif d'un seul embryon après don d'ovocytes de sorte à limiter les taux de grossesses multiples et la morbi-mortalité maternelle et foetale.

Références

- [1] Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal

- Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41 : e1–e15.
- [2] Rumeau-Rouquette C. Naître en France : 10 ans d'évolution 1972–1981. Institut National de la santé et de la Recherche Médicale (INSERM); 1984.
 - [3] Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 : 558, e1–7.
 - [4] Usta IM, Nassar AH. Advanced maternal age. Part I : obstetric complications. *Am J Perinatol* 2008; 25 : 521–34.
 - [5] Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S, Seidman DS. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92 : 935–9.
 - [6] Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012; 27 : 896–901.
 - [7] Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104 : 727–33.
 - [8] Glasser S, Segev-Zahav A, Fortinsky P, Gedal-Beer D, Schiff E, Lerner-Geva L, et al. Primiparity at very advanced maternal age (≥ 45 years). *Fertil Steril* 2011; 95 : 2548–51.
 - [9] Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al. Pregnancy in the sixth decade of life : obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA* 2002; 288 : 2320–3.
 - [10] Grotegut CA, Chisholm CA, Johnon LN, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and obstetric complications among pregnant women aged 45 and older. *PLoS One*. 2014 Apr 25; 9(4) : e96237.
 - [11] Schoen C, Rosen T. Maternal and perinatal risks for women over 44—a review. *Maturitas* 2009; 64 : 109–13.
 - [12] Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 : 733–47.
 - [13] Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Épidémiologie des morts maternelles en France 2001–2006. *BEH* 2010; 2–3 : 10–4.
 - [14] Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. Pregnancy outcome after age 50. *Obstet Gynecol* 2006; 108 : 1084–8.
 - [15] Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005; 105 : 1410–8.
 - [16] Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Infertility treatment is an independent risk factor for cesarean section among nulliparous women aged 40 and above. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 : 888–92.
 - [17] Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15 : 2433–7.
 - [18] Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990; 322 : 659–64.
 - [19] Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F. Pregnancy in women aged 43 years or older : maternal and perinatal risks. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41 : 468–75.
 - [20] Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58 : 282–5.
 - [21] Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL, et al. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996; 87 : 917–22.
 - [22] Gilbert WM, Nesbitt TS, Daniels B. Childbearing beyond age 40 : pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93 : 9–14.
 - [23] Ezra Y, McParland P, Farine D. High delivery intervention rates in nulliparous women over age 35. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62 : 203–7.
 - [24] Abu-Heija AT, Jallad MF, Abukteish F. Maternal and perinatal outcome of pregnancies after the age of 45. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26 : 27–30.
 - [25] Beaumel C, Pla A. Statistiques d'état civil sur les naissances en 2010; 2011. <http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/irweb.asp?id=sd20101>, INSEE Résultats-Société n°123.
 - [26] Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB, Wilcox LS. Risk of multiple birth associated with in vitro fertilization using donor eggs. *Am J Epidemiol* 2001; 154 : 1043–50.
 - [27] Beaumel C, Richet-Mastain L, Vatan M. La situation démographique en 2003. Mouvement de la population. 2005, INSEE Résultats-Société, 41.
 - [28] Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, et al. Congenital malformations in twins : an international study. *Am J Med Genet* 1999; 83 : 117–24.
 - [29] Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril* 2007; 87 : 74–6.
 - [30] Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997; 12 : 827–9.
 - [31] Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM. Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes. *J Reprod Med* 2007; 52 : 585–90.
 - [32] Serhal PF, Craft I. Immune basis for pre-eclampsia evidence from oocyte recipients. *Lancet* 1987; 2 : 744.
 - [33] Van Katwijk C, Peeters LL. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years : a review of the literature. *Hum Reprod Update* 1998; 4 : 185–94.

Grossesse et médicaments

CHAPITRE 19

P.F. Ceccaldi, D. Luton

PLAN DU CHAPITRE

Classification des médicaments et consommation en cours de grossesse

Modifications pharmacologiques induites par la grossesse

- Absorption
- Distribution et variations protéiques sériques maternelles
- Métabolisme
- Élimination

Pharmacologie placentaire

Pharmacologie fœtale et risque d'exposition

- Métabolisme fœtal
- Tératogenèse, toxicité fœtale et néonatale

Principaux médicaments à risque fœtal

- Médicaments à risque tératogène important
 - Dérivés de la vitamine A
- Risque fœtal
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, aspirine), inhibiteurs de la Cox2 (Celebrex®)
 - Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC, énalapril), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Losartan®)
 - Médicaments inducteurs enzymatiques
- Risque néonatal
 - Antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques
 - Bêta-bloquants (propanolol, Avlocardyl®)
 - Antibiotiques
 - Que faire en cas d'exposition ?

Particularités des vaccins au cours de la grossesse

Conclusion

Points clés

- L'administration d'un ou plusieurs médicaments en cours de grossesse répond à une double exigence, ne pas nuire à la mère, ne pas interférer avec le développement fœtal.
- Les femmes porteuses d'une maladie chronique doivent bénéficier d'une consultation préconceptionnelle.
- Tout praticien ne doit pas hésiter à s'informer auprès de bases de données comme le

CRAT (www.lecrat.org) ou les recommandations régulièrement publiées des différentes instances (CNGOF, HAS).

La grossesse est un moment privilégié, source de plusieurs modifications physiologiques en vue d'assurer le bon développement de l'enfant. De nombreux xénobiotiques dont les médicaments ont le potentiel d'affecter son déroulement, mais aussi de retentir sur le devenir néonatal. Pour autant, il ne faut pas récuser systématiquement tout traitement sous peine de prendre des risques pour la santé de la femme au cours de sa grossesse.

Il existe différentes situations de prise médicamenteuse au cours de la grossesse : une pathologie chronique préexistante pour laquelle la poursuite d'un traitement est indispensable (épilepsie, asthme, dépression, diabète, etc.), des pathologies intercurrentes survenant pendant la grossesse chez une patiente jusque-là en bonne santé (infections, traumatismes, etc.), des pathologies ou circonstances exclusivement obstétricales (maturation cervicale en vue d'induire l'entrée en travail, menace d'accouchement prématuré), et enfin des pathologies fœtales (tachycardie supraventriculaire, goitre thyroïdien).

Classification des médicaments et consommation en cours de grossesse

D'une manière générale, et malgré l'inquiétude que les médicaments génèrent, leur prise en cours de grossesse est un phénomène fréquent dans les pays industrialisés. Le pourcentage de femmes enceintes prenant au minimum un médicament au

cours de la grossesse est de 39 % en Irlande à plus de 96 % en Allemagne. En France, plusieurs enquêtes ont également mis en évidence une consommation non négligeable de médicaments pendant la grossesse avec une moyenne de 11 à 13 médicaments par femme enceinte [1, 2]. Les classes thérapeutiques consommées par les femmes enceintes sont de façon majoritaire les compléments alimentaires dont le fer, les vitamines, et les antalgiques, du paracétamol principalement.

Modifications pharmacologiques induites par la grossesse

Les modifications physiologiques liées à l'état de grossesse ont un impact notable sur la pharmacocinétique des médicaments et leur métabolisme.

Absorption

L'absorption gastrique est modifiée dès le début de la grossesse par la présence de nausées et de vomissements et par l'augmentation du pH gastrique. Par ailleurs, la motricité intestinale diminue, ce qui augmente l'absorption intestinale surtout des substances hydrophiles. Pour les autres modes d'absorption, la voie cutanée tant par l'hydratation que par l'augmentation de la surface corporelle et l'augmentation du flux sanguin cutané est une voie d'absorption accrue tout au long de la grossesse. Sans que les répercussions cliniques soient particulièrement préoccupantes, la biodisponibilité, ou fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale, peut être ainsi modifiée tout au long de la grossesse, dans un sens ou dans l'autre.

Distribution et variations protéiques sériques maternelles

L'albumine est la protéine la plus abondante des protéines plasmatiques. L' α -1 glycoprotéine acide (AAG) est présente dans des proportions plasmatiques 50 à 100 fois moins importantes que l'albumine. Elle participe au processus de réparation tissulaire, à la coagulation et à la réaction inflammatoire, et sa concentration varie aisément lors d'une situation pathologique. Les médicaments se fixent à l'albumine ou à l'AAG, en fonction de leur caractéristique acido-basique. Tout au long de la

grossesse, la concentration en albumine diminue de façon plus accentuée (de 32,2–43,2 g/L à 24,0–38,2 g/L, à terme) que celle de l'AAG (0,33–1,03 g/L à 0,27–1,10 g/L à terme).

Métabolisme

Les familles les plus décrites des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont le cytochrome P450 (CYP), l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) et la N-acétyltransférase (NAT). Au cours de la grossesse, les isoenzymes CYP et UGT ont une activité enzymatique hépatique qui varie. L'isoenzyme la plus importante de la famille des cytochromes P450 est la CYP3A4 qui contribue pour 60 % de l'activité globale des cytochromes. Son activité tant hépatique qu'intestinale est augmentée tout au long de la grossesse jusqu'à deux à trois fois supérieure par rapport au post-partum [3].

L'œstradiol et la progestérone ont au cours de la grossesse des concentrations plasmatiques jusqu'à 100 fois supérieures par rapport à une femme non enceinte. Il existe toutefois des variations de concentrations de ces hormones en fonction du terme de la grossesse, surtout à l'approche de l'accouchement, de la parité et de l'ethnie [4]. L'action résultante des hormones stéroïdiennes via la modulation de l'expression de leurs récepteurs peut être, suivant leur concentration, synergique, additive ou antagoniste. Par exemple, l'action inhibitrice de la progestérone sur les récepteurs ER- α tout au long de la gestation avec pour conséquence une myorelaxation est levée à l'approche de la parturition et permet une mise en place progressive des contractions utérines [5].

Le cortisol, transporté pour 75 % par la *corticosteroid-binding protein* (CBG) et 15 % par l'albumine, a une concentration plasmatique deux fois supérieure lors de la grossesse ainsi qu'une action promotrice sur l'expression des CYP via les récepteurs de type CAR et PXR. Son action est ainsi double, par exemple l'activation via CAR de CYP2B6 par les estrogènes est potentialisée par le cortisol [6].

Ainsi, l'augmentation du métabolisme de certains médicaments par la femme enceinte, permet de réduire l'exposition fœtale.

Élimination

La majorité des molécules est éliminée dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Dès le début de la grossesse, la filtration glomérulaire augmente de 80 % environ, par augmentation du débit sanguin rénal, diminution de la résistance vasculaire rénale et augmentation du débit cardiaque [7]. La fraction libre plasmatique des substances augmentant au cours de la grossesse, leur filtration glomérulaire est ainsi augmentée. Mais par ailleurs, le taux de filtration glomérulaire est ralenti au cours des trois dernières semaines de gestation. Ceci peut avoir des conséquences pour les médicaments non métabolisés comme le lithium dont l'élimination rénale exclusive nécessite une adaptation des posologies. La demi-vie des médicaments hydrophiles éliminés préférentiellement par le rein, est donc significativement diminuée. Anderson, dans une revue de la littérature, considère qu'un ajustement très variable d'un traitement à l'autre, de l'ordre de 20 à 65 %, est nécessaire au cours de la grossesse [8].

Les autres voies (salivaires, pulmonaire, etc.) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

Pharmacologie placentaire

Le développement de l'unité foeto-placentaire est une situation unique qui demande une adaptation rapide de la physiologie maternelle. Cette adaptation se poursuit jusqu'à la préparation de l'accouchement. Le placenta possède une activité d'échange, de protection fœtale plus ou moins spécifique contre les xénobiotiques et une importante fonction endocrinienne. La grossesse peut aussi se compliquer de certaines situations pathologiques concomitantes accentuant ces modifications et pouvant être responsable d'une toxicité fœtale accrue. Les échanges placentaires décrits dans la littérature se rapportent principalement au placenta ayant son architecture aboutie, de type hémochorial, soit à compter du 3^e mois de grossesse, le cytotrophoblaste ayant cessé de proliférer pour ne subsister qu'en amas cellulaire sous le syncytiotrophoblaste, délimitant les cotylédons maternels. Les échanges entre sang maternel et sang fœtal se font à travers un ensemble de structures les séparant et formant la «barrière

foeto-maternelle» : endothélium capillaire, basale du capillaire, tissu conjonctif villositaire, couche cellulaire cytotrophoblastique, deux basales séparées par un feutrage fibrillaire, et enfin le syncytium trophoblastique. Cette barrière placentaire s'amincit tout au long de la grossesse, pouvant entraîner une variation conséquente du passage des xénobiotiques.

Le transfert des médicaments varie aussi suivant leurs caractéristiques moléculaires. Il s'effectue le plus souvent par diffusion passive pour les molécules de faible poids moléculaire (≤ 600 Da), non ionisées, lipophiles et dépend d'autres paramètres : facteurs placentaires (terme, surface, épaisseur, vascularisation, métabolisme), maternels ou fœtaux (liaisons protéiques, pH sanguin, vascularisation, métabolisme). Certains composés naturels (oxygène, dioxyde de carbone, lipides) sont également transférés par diffusion passive. Les échanges placentaires peuvent être aussi facilités comme pour le glucose, ou actifs (acides aminés, électrolytes, vitamines), ou s'effectuer de façon minoritaire par endocytose [9].

Le placenta exprime aussi des protéines de transport dont l'activité nécessite de l'énergie (transport actif) : transporteurs transmembranaires d'influx et d'efflux (MDR1, BCRP) régulant le passage de nombreux xénobiotiques et médicaments [10]. La répartition de ces protéines induit une certaine « polarisation » de la diffusion transplacentaire suivant leur positionnement sur le versant maternel ou fœtal. L'administration chez la femme enceinte de molécules ayant une action inhibitrice de la MDR1 ou de BCRP pourrait donc en théorie favoriser le passage placentaire d'autres médicaments substrats de ces transporteurs.

L'activité métabolique placentaire varie aussi avec le terme de la grossesse [11]. Elle semble néanmoins de faible importance, mais est à prendre en considération pour certains toxiques qu'elle rend actif, comme par exemple pour le cytochrome CYP1A1 qui est mobilisable par les composés du tabac au niveau placentaire, mais pas au niveau hépatique [12].

Pharmacologie fœtale et risque d'exposition

Les atteintes pour l'enfant diffèrent principalement suivant le terme de la grossesse : tératogenèse

au premier trimestre, toxicité fœtale ou néonatale pour le reste de la grossesse et dans les jours suivant la naissance (tableau 19.1).

Métabolisme fœtal

Le métabolisme fœtal est difficilement appréciable faute d'accès aisé permettant des prélèvements itératifs, d'une certaine rapidité de l'évolution en fonction du terme et de l'absence d'extrapolation complète avec les modèles *in vitro* ou animaux. Certains paramètres intervenant lors de la diffusion d'une substance varient chez le fœtus par rapport à la femme enceinte. En premier lieu, le pH fœtal en fin de gestation est de 0,1 à 0,15 unités inférieur au pH sanguin maternel. Ce gradient de pH favorise l'accumulation des médicaments basiques du côté fœtal et inversement pour ceux acides. Une acidose fœtale, par exemple lors d'une souffrance fœtale aiguë accentue ce gradient de pH et entraîne une accumulation de molécules basiques comme la bupivacaïne [13]. L'albumine a approximativement la même concentration que celle maternelle à terme, mais la concentration plasmatique en AAG est inférieure à celle de la mère.

Le foie fœtal est formé à la fin du 1^{er} trimestre. Néanmoins, la circulation fœtale échappant pour 30–70 % à son passage via la veine ombilicale, privilégiant la vascularisation cérébrale et cardiaque, le métabolisme hépatique est faible en regard de celui de la femme enceinte [14]. L'activité des CYP et des UGT a été mise en évidence chez le fœtus. CYP3A7 est l'isoenzyme prédominante, représentant plus de 50 % de l'activité enzymatique des cytochromes P450 hépatiques fœtaux, ainsi que le CYP3A4 mais avec une expression hépatique plus faible [15]. Son expression chute fortement après la naissance.

Tableau 19.1. Définitions des risques embryofœtaux encourus.

Effets tératogènes : effets malformatifs liés aux expositions lors des 10 premières semaines d'aménorrhée

Effets fœtotoxiques : retentissement fœtal ou post-natal à type d'atteinte de la croissance, de la maturation histologique ou fonctionnelle des organes en place au-delà de 10 SA

Effets néonataux : liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement

L'élimination fœtale passe aussi par les protéines d'efflux dont l'expression, particulièrement pour MDR1 a été mise en évidence dès le second trimestre de gestation [16]. Les enzymes hépatiques favorisant la formation de métabolites conjugués hydrophiles, il peut exister une exposition prolongée s'ils sont excrétés dans le liquide amniotique à compter du 5^e mois de gestation.

Tératogenèse, toxicité fœtale et néonatale

Les risques encourus pour le fœtus sont conditionnés par la période d'implantation (J1–J14), de développement embryonnaire (J15–J60) ou de tératogénicité puis de fœtotoxicité (à compter de J61 jusqu'au terme). La fréquence des malformations dans la population générale est estimée entre 2 et 3 % des naissances. La base de données des médicaments à éviter au cours de la grossesse est constamment réactualisée sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT, <http://www.lecrat.org>).

Le risque néonatal au décours de la grossesse existe aussi, comme une dépression respiratoire après administration maternelle de morphiniques, d'hypoglycémie par les bêtabloquants. Le risque à distance existe aussi comme en témoigne l'exposition *in utero* au distillbène. La durée d'exposition, la demi-vie d'un médicament sont des éléments déterminants en plus de la posologie d'administration.

Les éléments favorisant une toxicité fœtale ou néonatale sont donc variés : durée d'exposition du fœtus au médicament, vascularisation des différents organes fœtaux, liaison protéique plasmatique, maturité des récepteurs tissulaires du médicament, capacité du fœtus à éliminer la substance, en plus des capacités enzymatiques du foie fœtal.

Principaux médicaments à risque fœtal

Médicaments à risque tératogène important

Ces médicaments ont des effets tératogènes démontrés chez l'Homme et certains animaux car

ils passent la barrière placentaire. En cas d'exposition in utero, surtout au 1^{er} trimestre de la grossesse, des anomalies morphologiques doivent être recherchées à l'échographie.

Dérivés de la vitamine A

Les dérivés de la vitamine A comme l'isotrétinoïne (Roaccutane[®]) peuvent entraîner des malformations du SNC, de l'oreille externe et du cœur. Actuellement, la prescription de ces traitements contre l'acné se fait exclusivement sous contraception orale avec la remise d'un carnet de suivi à la patiente. Si une grossesse survient, la patiente doit être orientée vers une consultation de diagnostic anténatal. Une interruption médicale de grossesse peut être discutée dans ces circonstances. L'acitrétine (Soriatane[®]) provoque des malformations du squelette et impose une contre-indication de la grossesse dans les 2 ans suivant l'arrêt du traitement, car il existe une accumulation possible dans l'organisme.

Lithium (Neurolithium[®], Téralithe[®])

Le lithium est connu pour être responsable de malformations cardiaques (canal artériel, CIV) dans 4 à 8 %. Il est préférable, après avis d'un spécialiste des troubles bipolaires dont souffre la patiente, de modifier le traitement si une grossesse est envisagée. En cas de grossesse, et surtout d'exposition in utero au cours des 2 premiers mois de gestation, la patiente doit bénéficier d'un suivi en diagnostic anténatal avec une échocardiographie fœtale vers 22–24 SA. Les posologies doivent être adaptées en fonction des lithiémies mensuelles voire hebdomadaires en fin de grossesse. Enfin, des cas d'hydramnios ont été rapportés et donc une surveillance de la quantité de liquide amniotique est recommandée.

Antiépileptiques (valproate de sodium, Dépakine[®]; carbamazépine, Tégrétol[®])

Certains antiépileptiques (valproate, carbamazépine) peuvent entraîner des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Le valproate favorise également des anomalies des membres, de la face, des cardiopathies et à distance il a été montré une atteinte du développement intellectuel [17]. La prévention des anomalies par acide folique aux posologies habituelles n'est pas efficace, la prévention consiste pour les patientes

épileptiques à prévoir la grossesse en optant, si possible, pour un autre traitement.

Anticoagulants oraux (antivitamine K, warfarine, Coumadine[®])

La warfarine est connue pour donner un syndrome polymalformatif dans 4 à 6 % des cas comprenant une dysmorphie faciale avec des os propres du nez courts ou absents, une hypoplasie des dernières phalanges des extrémités, et des calcifications osseuses prématurées. Des anomalies cérébrales ont aussi été rapportées à type de microcéphalie, d'hydrocéphalie, ou d'atrophie des voies optiques et sont une indication à réaliser une IRM cérébrale fœtale. Néanmoins, compte tenu des circonstances de prescription et surtout du bénéfice maternel attendu, par exemple pour les patientes porteuses de valve mécanique, il convient d'anticiper le traitement anticoagulant en fonction du terme de gestation [18]. En pratique, pour les patientes dont l'avis d'un spécialiste de l'hémostase est en faveur de la poursuite des antivitamines K tout au long de la grossesse, les échographies se focaliseront sur la recherche d'une anomalie de la face, du squelette, une atteinte de la croissance fœtale. Pour les autres situations à risque thromboembolique maternel, la possibilité d'une grossesse et de ses risques sera discutée lors d'une consultation préconceptionnelle avec un relai par héparine de bas poids moléculaire.

Antithyroïdien de synthèse (carbimazole, Néomercazole[®])

Le carbimazole est un antithyroïdien de synthèse pour lequel des malformations isolées ou associées ont été décrites [19] : aplasie du cuir chevelu, atresie des choanes, fistule cœso-trachéale, et plus rarement des dysmorphies faciales, voire des atteintes de la paroi abdominale à type d'omphalocèle et de gastroschisis. En cas de désir de grossesse, le carbimazole sera préférentiellement remplacé au premier trimestre par le propylthiouracile (PTU, Propylex[®]), s'il n'y a pas trop de risque de déséquilibre profond de la fonction thyroïdienne maternelle qui sera régulièrement contrôlée (T4I, T3I, TSHus). Le carbimazole sera ensuite repris du fait des atteintes hépatiques maternelles décrites pour le PTU. Une surveillance de la thyroïde fœtale est aussi recommandée sous traitement, d'autant

plus si les TRAK (anticorps antirécepteurs à la thyroïdostimuline) sont positifs. Ce suivi de la thyroïde fœtale est possible à partir de 18 SA, de façon mensuelle, associant mesure de la fréquence cardiaque fœtale et mobilité. L'avance de la maturation osseuse par observation des points d'ossification doit être recherchée dès 25 SA si les TRAK sont positifs ou à partir de 32 SA s'il y a un traitement par antithyroïdien de synthèse.

Anticancéreux, antimétaboliques

Les antimétaboliques sont à proscrire en cas de grossesse et surtout au premier trimestre de gestation. Par exemple, le méthotrexate (Ledertraxat[®], Imeth[®]), un agent antagoniste de l'acide folique, utilisé dans le traitement de certaines maladies inflammatoires digestives et auto-immunes de type lupus, l'est aussi dans le traitement médical des grossesses extra-utérines. Il est source de malformations crâniennes à type de craniosténose, d'une atteinte faciale (dysmorphie), d'un retard de croissance intra-utérin et de cardiopathies congénitales.

Mycophénolate (Cellcept[®], Myfortic[®])

Le mycophénolate est un des traitements immunosuppresseurs qui ont permis les progrès de la transplantation d'organes. Il existe un risque de fausse couche de l'ordre de 50 % en début de gestation et un tableau malformatif a été décrit lors d'une administration au 1^{er} trimestre touchant la face avec une atteinte de la formation de l'oreille externe, une fente labio-palatine voire nasale, une micrognathie. Une patiente ayant un projet de grossesse doit bénéficier d'une consultation préconceptionnelle afin de modifier son traitement immunosuppresseur si ce dernier comprend du mycophénolate.

Virostatiques (ribavirine, Copegus[®], Rebetol[®]; éfavirenz, Sustiva[®])

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine utilisé contre le virus de l'hépatite C principalement, en association avec l'interféron et classé catégorie X par la FDA. Dans l'attente de données plus complètes issues de registre sur une exposition in utero, il reste contre-indiqué chez la femme enceinte car un effet tératogène a été décrit chez l'animal.

L'éfavirenz est un antirétroviral analogue non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH-1. Il est inhibiteur du cytochrome P450. Lors de son utilisation au 1^{er} trimestre de la

grossesse, des cas de non-fermeture du tube neural ont été rapportés, une méta-analyse récente donnant une incidence de 0,07 % [20, 21]. Il est donc recommandé d'éviter cette molécule au 1^{er} trimestre de la gestation.

Misoprostol (Cytotec[®])

Initialement médicament antiulcéreux, le misoprostol est un analogue de synthèse des prostaglandines (PGE1) abondamment employé en gynécologie-obstétrique, sans avoir l'autorisation de mise sur le marché mais de façon consensuelle (traitement des fausses couches spontanées et des interruptions de grossesse, des hémorragies du postpartum dans certains pays). Lors de la poursuite d'une grossesse après exposition au 1^{er} trimestre, des malformations ont été décrites telles qu'un syndrome de Moebius ou paralysie centrale des 6^e et 7^e paires crâniennes, un faciès rétrognathe et un trismus, des anomalies distales des membres. La physiopathologie évoquée serait une mauvaise vascularisation fœtale suite aux contractions utérines induites par le misoprostol. Une étude récente relève 4,2 % d'anomalies fœtales, soit un peu plus des 2–3 % de malformations dans la population générale [22]. Des morts fœtales ont aussi été décrites au dernier trimestre, avec ou sans rupture utérine du fait des contractions utérines.

Risque fœtal

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, aspirine), inhibiteurs de la Cox2 (Celebrex[®])

Des cas ont été rapportés de mort fœtale in utero sous AINS, d'enfants présentant une hypertension artérielle pulmonaire avec défaillance cardiaque droite en raison d'une fermeture prématurée du canal artériel. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines. Il y a une contre-indication formelle à prescrire cette classe thérapeutique à compter de 6 mois de grossesse, en dehors des circonstances propres à la prévention de certaines pathologies obstétricales comme la pré-éclampsie, mais dans ce cadre l'aspirine est prescrite tôt et à faible posologie. L'exposition in utero à cette classe thérapeutique retentit aussi sur le rein fœtal se manifestant par un oligoamnios, voire une oligoanurie à la naissance. Enfin, le risque hémorra-

gique tant maternel que néonatal existe, induite par l'action antiagrégante plaquettaire.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC, énalapril), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Losartan®)

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont une action sur la fonction rénale fœtale, source d'oligoanurie, voire d'insuffisance rénale à la naissance. Des anomalies de la voute crânienne ont aussi été observées à la naissance chez des enfants exposés aux IEC. Il est donc recommandé de faire un relai par un autre antihypertenseur le plus tôt possible ou avant la grossesse, et de contre-indiquer le Losartan® aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse.

Médicaments inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques agissent sur les cytochromes hépatiques tant maternels que fœtaux, pouvant changer de façon significative la demi-vie d'autres médicaments. Les plus connus sont les antituberculeux, comme la rifampicine, les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine). Une adaptation de posologie peut être nécessaire au cours de la grossesse, ainsi qu'une prévention du risque hémorragique par déficit en vitamine K en per partum. Cette prévention se fait par prescription à la femme enceinte au dernier trimestre de vitamine K1 orale. Il existe aussi un déficit en vitamine D et donc un risque d'anomalie du bilan phosphocalcique, qui doit être compensé par un apport oral.

Risque fœtale

L'évaluation du risque néonatal doit être, dans la mesure du possible, faite en ante-partum. Certains médicaments nécessitent une surveillance de l'enfant dès la naissance en prévention de troubles respiratoires, d'hypoglycémies, etc.

Antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques

Pour ces classes thérapeutiques, une surveillance à la naissance doit être mise en place à la

recherche de signes de sevrage et de troubles de l'adaptation à la vie extra-utérine, surtout si la mère a consommé ces traitements au 3^e trimestre :

- imipraminiques (clomipramine, Anafranil®) : risque de détresse respiratoire dès la naissance, avec polypnée, acidose, respiration irrégulière sans anomalie de la radiographie pulmonaire ;
- inhibiteurs de recapture de la sérotonine (fluoxétine, Prozac® ; paroxétine, Deroxat® ; citalopram, Seropram®) : risque de syndrome de sevrage néonatal ou de syndrome sérotoninergique, trémulations, hypertonie, troubles alimentaires, agitation/irritabilité, troubles respiratoires, hyperréflexie, pleurs incoercibles, troubles du sommeil ;
- benzodiazépines (diazépam, nordazépam) : hypotonie axiale, troubles de succion, mauvaise prise de poid ;
- neuroleptiques (phénothiazine, Tercian® ; chlorpromazine, Largactil®) : syndrome extrapyramidal (hypertonie, mouvements anormaux, accès d'opisthotonos), signes atropiniques (tachycardie, distension vésicale, agitation, troubles digestifs avec retard d'émission du méconium, voire iléus paralytique, rare).

En pratique, l'hydroxyzine (Atarax®), antihistaminique sédatif peut être prescrit quel que soit le terme de la grossesse. Les benzodiazépines (oxazepam, Seresta®) sont aussi autorisées chez la femme enceinte, n'ayant pas d'effet malformatif décrit à ce jour.

Bêtabloquants (propanolol, Avlocardyl®)

Les bêtabloquants sont connus pour favoriser les hypoglycémies néonatales, ainsi que des bradycardies chez l'enfant. Enfin, la croissance fœtale doit être surveillée pendant la gestation ainsi que le doppler ombilical car des retards de croissance intra-utérins ont été décrits chez les patientes sous traitement au long cours. Cependant, le propanolol est le bêtabloquant qui génère le moins de complications néonatales et doit être préféré aux autres bêtabloquants.

Antibiotiques

Certains antibiotiques ont des effets néonataux comme les tétracyclines qui donnent

une coloration jaune des dents ou l'atteinte cochléo-vestibulaire par la streptomycine décrite dans les années soixante. L'ototoxicité et la néphrotoxicité ont été révélées pour les aminosides et en moindre importance, pour des concentrations élevées de vancomycine, l'une comme l'autre classe étant utilisable en cas de nécessité. Pour la famille des quinolones, des anomalies du développement des cartilages de croissance ont été rapportées chez l'animal, néanmoins une méta-analyse récente n'a pas mis en évidence de malformations chez les enfants exposés in utero [23].

Que faire en cas d'exposition ?

Il faut distinguer le cas d'une patiente porteuse d'une maladie chronique nécessitant un traitement potentiellement dangereux pour le fœtus, du cas d'une patiente prenant un traitement et ne sachant pas enceinte. Il faut rappeler que la prévalence des malformations fœtales dans la population générale est approximativement de 2 à 3 %, moins de 5 % étant liées à une cause médicamenteuse.

La première situation demande de s'entourer d'un spécialiste de la maladie chronique afin d'évaluer au mieux les risques de la maladie chronique, et de son traitement, sur la gestation et inversement. Il peut être dangereux pour la mère d'interrompre un traitement en cours de grossesse. La consultation préconceptionnelle a toute sa place dans cette indication et devrait être proposée largement.

La seconde situation demande de consigner les circonstances de la prise médicamenteuse : durée, quantité et indication. Pour un médicament ayant un potentiel tératogène connu, il faut savoir s'il a été consommé au 1^{er} trimestre, pendant l'organogénèse. L'évaluation du bénéfice maternel et du risque fœtal sont à détailler aussi car il existe des situations à risque maternel lors de l'arrêt du traitement. La poursuite ou non de la grossesse suivant ces éléments peut être discutée dans certains cas.

Particularités des vaccins au cours de la grossesse

Les vaccins sont à classer en fonction de leur principe actif, suivant leur origine :

- agents infectieux inactivés : grippe, choléra, peste, hépatite A ;

- agents vivants atténués : rougeole, oreillons, rubéole (ROR), fièvre jaune, varicelle, BCG, poliomyélite, rotavirus ;
- sous-unités d'agents infectieux : hépatite B, HPV, coqueluche ;
- toxines inactivées : tétanos, diphtérie.

Parmi ces différentes classes, seuls les vaccins inactivés et certains, faits de sous-unités, sont possibles (hépatite B, coqueluche). Une femme enceinte vaccinée récemment contre l'HPV peut être rassurée sur l'exposition fœtale potentielle. Pour certains vaccins, tel celui contre la fièvre jaune, le mieux est d'éviter les zones d'endémie et de ne se faire vacciner que s'il y a impératif majeur à s'y rendre. Les vaccins vivants atténués ont le risque potentiel de passer la barrière placentaire. En pratique, il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse si une femme enceinte est vaccinée par ce type de vaccin. La grossesse, surtout chez une patiente à risque (diabétique, obèse), est une recommandation pour le vaccin contre la grippe suivant l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique. En effet, les femmes enceintes surtout aux 2^e et 3^e trimestres de gestation sont plus à risque de complications pulmonaires et cardiovasculaires. Par ailleurs, il existe un passage transplacentaire des anticorps maternels antigrippaux qui protège l'enfant dans les premiers mois de vie.

Conclusion

L'administration d'un ou plusieurs médicaments en cours de grossesse répond à une double exigence, ne pas nuire à la mère, ne pas interférer avec le développement fœtal. Les femmes porteuses d'une maladie chronique devraient bénéficier d'une consultation préconceptionnelle dont l'intérêt serait d'être étendue à l'ensemble de la population afin d'éviter toute automédication inappropriée. Enfin, tout praticien ne doit pas hésiter à s'informer auprès de bases de données comme le CRAT (www.lecrat.org) ou les recommandations régulièrement publiées des différentes instances (CNGOF, HAS).

Références

- [1] Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000 ; 356 : 1735-6.

- [2] Lacroix I, Hurault C, Sarraon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy : A study using efemeris, the new french database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 : 839–46.
- [3] Pavék P, Ceckova M, Staud F. Variation of drug kinetics in pregnancy. *Curr Drug Metab* 2009; 10 : 520–9.
- [4] Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, Lukanova A, Afanasyeva Y, Katz J, Levitz M, et al. Effects of parity on pregnancy hormonal profiles across ethnic groups with a diverse incidence of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 2123–30.
- [5] Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007; 356 : 271–83.
- [6] Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy : Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6 : 689–99.
- [7] Dawes M, Chowieńczyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 : 819–26.
- [8] Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 2 : 947–60.
- [9] Sibley C, Glazier J, D'Souza S. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. *Exp Physiol* 1997; 82 : 389–402.
- [10] Young AM, Allen CE, Audus KL. Efflux transporters of the human placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55 : 125–32.
- [11] Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 : 487–514.
- [12] Myllynen P, Pasanen M, Vahakangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3 : 331–46.
- [18] Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, Arney TL, Paschall RL, Downing JW. Effects of fetal ph on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996; 85 : 608–15.
- [14] Dawes GS. The distribution and actions of drugs on the foetus in utero. *Br J Anaesth* 1973; 45(Suppl) : 766–9.
- [15] Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics : A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 : 989–1008.
- [16] Myllynen P, Immonen E, Kumm M, Vahakangas K. Developmental expression of drug metabolizing enzymes and transporter proteins in human placenta and fetal tissues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5 : 1483–99.
- [17] Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362 : 2185–93.
- [18] McLintock C. Anticoagulant choices in pregnant women with mechanical heart valves : Balancing maternal and fetal risks-the difference the dose makes. *Thrombo Res* 2013; 131(Suppl) : S8–10.
- [19] Bowman P, Vaidya B. Suspected spontaneous reports of birth defects in the uk associated with the use of carbimazole and propylthiouracil in pregnancy. *J Thyroid Res* 2011; 2011 : 235130.
- [20] Gudu W, Bekele D. Encephalocele following a periconceptional exposure to efavirenz : A case report. *J Perinatol* 2013; 33 : 987–8.
- [21] Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy : An updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25 : 2301–4.
- [22] Bernard N, Elefant E, Carlier P, Tebacher M, Barjhoux C, Bos-Thompson M, et al. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone : An observational prospective study. *BJOG* 2013; 120 : 568–74.
- [23] Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The Safety of quinolones—a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143 : 75–8.

Exposition aux rayonnements ionisants et grossesse

H. Ducou Le Pointe

PLAN DU CHAPITRE

Effets des rayonnements ionisants sur l'embryon et le fœtus

- Risque tératogène
- Risque d'apparition de cancer après exposition aux rayonnements ionisants

Estimation des doses reçues par le fœtus lors des examens d'imagerie

Que savoir et que faire en pratique ?

Quelques situations cliniques fréquentes

- Suspicion d'embolie pulmonaire
- Recommandations récentes de l'European Society of Urogenital Society [7]
- Pelvimétrie
- Femmes exposées professionnellement aux rayonnements ionisants pendant la grossesse ou lors de l'allaitement

Conclusion

Points clés

- Le respect des règles de bonne pratique : interrogatoire systématique des femmes en âge de procréer, justification, substitution par des examens n'exposant pas aux rayonnements ionisants et optimisation permettent d'éviter les situations difficiles.
- La bonne connaissance des effets des rayonnements ionisants permet d'agir de façon professionnelle et responsable.
- Pendant la phase d'organogenèse le seuil d'apparition du risque malformatif est fixé à 100 mGy. Au-delà de la 9^e semaine, le risque de malformation se réduit progressivement car la plupart des tissus est alors différenciée. L'organe le plus sensible à cet âge est le cerveau. Le seuil d'apparition d'un retard mental est de 200 mGy.

L'exposition aux rayonnements ionisants d'une femme enceinte est le plus souvent source d'inquiétudes et d'interrogations. Inquiétudes et interrogations sont légitimes de la part de la femme et de son entourage mais ne peuvent être acceptées de la part des professionnels de santé.

L'inquiétude est le plus souvent non justifiée et les interrogations sont trop tardives. La méconnaissance du sujet risque de nuire à la femme et à l'embryon (ou au fœtus) qu'elle porte. Par exemple, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, une tomodensitométrie thoracique ou une scintigraphie pulmonaire doivent être réalisées même en début de grossesse. La réalisation de cet examen ne doit pas conduire à des attitudes inadéquates comme d'accepter, voire de proposer, une interruption médicale de grossesse après une faible exposition aux rayonnements ionisants.

Il est important de revoir les éléments clés des effets des rayonnements ionisants sur l'embryon et le fœtus, les doses reçues lors des explorations diagnostiques et l'attitude à adopter devant les principales situations cliniques.

Effets des rayonnements ionisants sur l'embryon et le fœtus

Rappelons que les effets des rayonnements ionisants sont classés en deux types : les effets déterministes et stochastiques. Les effets déterministes

n'apparaissent que si un niveau seuil est dépassé et leur gravité est proportionnelle à la dose délivrée. Tandis que les effets stochastiques ont une fréquence d'apparition qui augmente avec la dose délivrée, mais leur gravité n'est pas en relation avec la dose délivrée. L'effet déterministe à considérer pour l'embryon ou le fœtus est le risque tératogène et l'effet stochastique concerne le risque de cancer pour l'enfant à naître.

Risque tératogène

La particularité de ce risque est la sensibilité variable de l'embryon et du fœtus au cours de la grossesse. Durant la première semaine post-conceptionnelle, l'effet répond à la loi du tout ou rien car à ce stade, toutes les cellules ne sont pas encore différenciées et sont totipotentes. Soit trop de cellules meurent et l'embryon ne se développera pas, soit il n'y a que quelques cellules détruites et l'embryon se développera normalement.

Pendant la phase d'organogenèse (du 9^e jour à la 9^e semaine suivant la conception), la mort de cellules en cours de différenciation n'entraînera pas l'arrêt de la grossesse mais l'arrêt de développement d'un organe ou d'un membre. Le seuil d'apparition est fixé à 100 mGy [1]. Au-delà de la 9^e semaine, le risque de malformation se réduit progressivement car la plupart des tissus est alors différenciée. L'organe le plus sensible à cet âge est le cerveau. En effet, les processus de migration neuronale se poursuivent jusqu'à la 15^e semaine. La perturbation de la migration neuronale peut être responsable de malformation ou de retard mental. Le seuil d'apparition d'un retard mental est de 200 mGy. L'imputabilité d'une exposition aux rayonnements ionisants sur le risque d'une malformation ou d'un retard mental lié à une exposition est en pratique difficile à apprécier car le risque spontané de malformation ou de retard mental est élevé, estimé à 3 % des grossesses.

Risque d'apparition de cancer après exposition aux rayonnements ionisants

C'est un risque stochastique lié à des modifications de l'ADN sans mort cellulaire. Comme tout risque stochastique, il est aléatoire sans seuil et augmente avec la dose. L'augmentation du risque

de cancer est estimée à 0,05 % pour 10 mGy reçus in utero. Ce chiffre doit être rapporté à l'incidence spontanée du risque de cancer chez l'enfant qui est de 0,25 % (entre la naissance et 15 ans). L'application de cette relation conduit à estimer qu'un examen tomодensitométrique de l'abdomen pendant la grossesse augmenterait le risque de survenue de cancer du fœtus par un facteur 2. Mais le suivi des populations irradiées in utero à Hiroshima et Nagasaki n'a pas démontré d'augmentation de l'incidence des cancers. Les données de la littérature sont souvent contradictoires. En 1988, Bithell réalise une méta-analyse et conclut à une augmentation du risque de cancer de 40 % à la suite d'une exposition aux rayonnements ionisants [2]. Une méta-analyse publiée en 2008 [3] ne retrouve pas d'augmentation du risque de leucémie ou de cancer liée aux expositions aux rayonnements ionisants à des fins diagnostiques en prénatal. Prudemment, les auteurs concluent que leurs résultats ne permettent pas d'infirmes les constatations précédentes.

De l'incertitude scientifique découle une règle de prudence qui est de limiter aux indications médicalement indispensables et d'optimiser la technique de réalisation de l'examen pour permettre d'obtenir une qualité diagnostique au coût radiologique le plus faible.

Estimation des doses reçues par le fœtus lors des examens d'imagerie

Le [tableau 20.1](#) reprend les valeurs de doses moyennes reçues par le fœtus lors d'examens en radiologie conventionnelle et en tomодensitométrie données par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA). Le [tableau 20.2](#) donne des estimations de la dose corps entier reçue par le fœtus délivrée lors d'examens de médecine nucléaire en début et en fin de grossesse. De ces valeurs, on retiendra que les doses délivrées au fœtus sont nettement plus importantes en tomодensitométrie qu'en radiologie conventionnelle et qu'il faut plus de trois balayages scanner sur le pelvis et plus de vingt incidences en radiologie conventionnelle pour dépasser les 100 mGy au fœtus. En revanche, la collimation du faisceau

Tableau 20.1. Estimation donnée par l'AIEA des doses reçues par le fœtus lors d'examens diagnostiques au Royaume-Uni d'après l'étude de Sharp, Shrimpton et Bui en 1998.

Examens utilisant les rayonnements ionisants	Moyenne (mGy)
Abdomen	1,4
Thorax	< 0,01
Urographie intraveineuse	1,7
Rachis lombaire	1,7
Pelvis	1,1
Crâne	< 0,01
Rachis dorsal	< 0,01
Examens avec fluoroscopie	Moyenne (mGy)
Opacification digestive haute	1,1
Lavement	6,8
Scanographie	Moyenne (mGy)
Abdomen	8,0
Thorax	0,06
Crâne	< 0,005
Rachis lombaire	2,4
Pelvis	25

(Source : http://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/SpecialGroups/1_PregnantWomen/PregnancyAndRadiology.htm.)

Tableau 20.2. Estimation de la dose fœtale corps entier délivrée par des examens de médecine nucléaire en début et en fin de grossesse (données AIEA).

Radiopharmaceutique	Examen	Activité délivrée (MBq)	Début de grossesse (mGy)	Au 9 ^e mois (mGy)
^{99m} Tc	Scintigraphie osseuse	750	4,6–4,7	1,8
^{99m} Tc	Perfusion pulmonaire	200	0,4–0,6	0,8
^{99m} Tc	Ventilation pulmonaire	40	0,1–0,3	0,1
^{99m} Tc	Examen de la thyroïde	400	3,2–4,4	3,7
¹²³ I	Captation thyroïdienne	300	0,4–0,6	0,3
^{99m} Tc	Scintigraphie rénale DTPA	750	5,9–9,0	3,5
⁶⁷ Ga	Abcès/tumeur	190	14–18	25

Adapté de Russell, Stabin, Sparks et al., 1997, ICRP 53, and ICRP 80
(Source : http://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/SpecialGroups/1_PregnantWomen/PregnancyNuclearMedicine.htm.)

étant beaucoup plus importante en tomодensitométrie la dose délivrée à l'utérus par un examen crânien ou pulmonaire est faible. Il ne faut donc pas renoncer à cet examen pour de mauvaises raisons. Par exemple, en cas de doute d'embolie pulmonaire chez une femme enceinte, l'examen tomодensitométrique du thorax ou une scintigraphie pulmonaire est justifié et doit être réalisé.

Les examens de radiologie interventionnelle, les traitements en médecine nucléaire et en radiothérapie peuvent délivrer des doses qui entraînent des conséquences graves ou létales sur le fœtus, surtout si l'utérus est dans la zone traitée.

Que savoir et que faire en pratique ?

La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) 103 [1] rappelle que les doses prénatales provenant de la plupart des procédures diagnostiques correctement effectuées n'entraînent pas d'accroissement mesurable du risque de mort prénatale ou postnatale, des dommages au cours du développement y compris les malformations, ou des retards mentaux par rapport à l'incidence normale de ces affections. Le risque de cancer sur la vie après exposition in utero est supposé être similaire à celui après une irradiation pendant la petite enfance. Des doses plus élevées,

notamment celles impliquées dans les procédures thérapeutiques peuvent entraîner un mauvais développement. Elle précise également les règles à respecter en cas de grossesse.

La réglementation française est également très claire. L'article R.1333-61 du Code de la Santé publique dit : « Lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants concerne une femme en âge de procréer, le médecin demandeur et le médecin réalisateur de l'acte doivent rechercher s'il existe un éventuel état de grossesse. Si la femme est en état de grossesse ou allaitante ou si l'éventualité d'une grossesse ne peut être exclue, une attention particulière doit être accordée par chacun d'entre eux à la justification de l'acte. Celle-ci doit être assurée en tenant compte de l'urgence, de l'exposition de la femme et de celle de l'enfant à naître. Si, après justification, une exposition par des radionucléides est réalisée chez une femme en état de grossesse ou allaitante, ou si l'éventualité d'une grossesse ne peut être exclue, l'optimisation de l'acte tient compte de cet état... ».

Concernant la radiothérapie et les procédures interventionnelles sur l'abdomen, la CIPR 103 précise que chez les patientes enceintes, les cancers sans rapport avec le bassin peuvent généralement être traités par radiothérapie : « Cela nécessite toutefois de porter une attention particulière à la planification du traitement. La dose de rayonnement attendue pour l'embryon/le fœtus, comprenant la composante de rayonnement diffusé, doit être estimée. Les cancers au niveau du bassin peuvent rarement être correctement traités par la radiothérapie au cours de la grossesse sans entraîner des conséquences graves ou létales pour l'embryon/le fœtus ».

Dans la pratique courante, en l'absence de retard de règle, les examens peuvent être pratiqués après vérification de la justification de l'acte. La règle des dix jours est clairement abandonnée. Si la femme est enceinte, il faut vérifier que l'acte est justifié, ne peut être reporté après la grossesse et ne peut être substitué par une technique non irradiante. L'examen sera réalisé en utilisant la technique la moins irradiante possible permettant d'établir un diagnostic fiable. Si un examen a été réalisé chez une femme enceinte sans connaître son état, il faudra que le radiologue ou le médecin nucléaire reçoive les parents et leur donne toutes les informations utiles. Il faut être rassurant si l'examen n'a pas concerné l'abdomen car la dose au fœtus est sûrement inférieure à 100 mGy et

normalement inférieure à 1 mGy. Il faudra cependant expliquer aux parents qu'il existe une exposition naturelle aux rayonnements ionisants et l'incidence spontanée de malformations dans la population, en l'absence de radio-exposition autre que l'exposition naturelle, est de l'ordre de 3 %. Un retard mental (QI < 70) est également observé spontanément chez 3 % des enfants.

En cas d'examen intéressant l'abdomen, la dose au fœtus est habituellement inférieure à 10 mGy si l'examen n'a pas comporté plus de quatre incidences et moins d'une minute de scopie. Un calcul de dose n'est pas jugé nécessaire. Il n'y a pas d'augmentation du risque de malformation et une augmentation très faible du risque de cancer. Il faut dire que sur 1 000 enfants nés de grossesses non exposées, 997 enfants ne seront pas atteints de cancer avant l'âge de 19 ans. En cas d'exposition égale à 10 mGy, ce nombre passe à 996. Cet excès de risque est très faible et ne justifie aucune interruption médicale de la grossesse.

Pour les examens intéressant l'abdomen et le pelvis, la radiologie de contraste et un passage unique en tomodensitométrie, la dose reçue par le fœtus est inférieure à 50 mGy. Cependant, il est très recommandé de demander une évaluation de la dose reçue par le fœtus à la Personne Spécialisée en Radiophysique Médicale (PSRM) de l'établissement ou à l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN). Le risque de malformation n'est pas augmenté et sur 1 000 enfants 994 ne seront pas atteints de cancer avant l'âge de 19 ans. La CIPR rappelle que des doses absorbées par l'embryon ou le fœtus en dessous de 100 mGy ne doivent pas être considérées comme étant une raison de mettre un terme à la grossesse.

Pour des examens tomodensitométriques comportant plusieurs passages sur le pelvis, un calcul de dose précis s'impose car la dose reçue par le fœtus peut dépasser les 100 mGy. La CIPR rappelle que l'interruption d'une grossesse en raison d'une exposition aux rayonnements est une décision individuelle qui tient compte de nombreux facteurs. La patiente enceinte doit recevoir des informations suffisantes pour pouvoir prendre sa décision en connaissance de cause en fonction de conditions individuelles, qui comprennent le niveau estimé de la dose à l'embryon ou au fœtus et les risques de dommages graves qui en résulteraient pour l'embryon/le fœtus en développement et les risques de cancer au cours de sa vie ultérieure.

Quelques situations cliniques fréquentes

Suspicion d'embolie pulmonaire

La suspicion d'embolie pulmonaire chez la femme enceinte est une situation classique. La fréquence de l'embolie pulmonaire est estimée entre un pour 10 000 grossesses [4]. La prévalence de l'embolie pulmonaire est estimée à 3 à 6 % chez les femmes enceintes ayant une suspicion clinique et la mortalité maternelle comprise entre 15 et 30 % [5]. La stratégie d'exploration proposée par l'American Thoracic Society et la Society of Thoracic Radiology met la radiographie simple du thorax comme premier examen d'imagerie [6]. Le choix de la scintigraphie de ventilation et de perfusion de première intention (versus l'angioscanner) quand la radiographie du thorax est normale ne provient pas de l'exposition du fœtus mais de l'exposition de la mère. En effet, il n'existe pas de consensus sur l'examen exposant le moins le fœtus aux rayonnements ionisants en raison de la variabilité des équipements et des protocoles. Mais tous s'accordent pour dire que le niveau est équivalent et qu'il est très faible (dose au fœtus inférieure à 0,75 mGy). En pratique, ce choix dépend principalement de l'accessibilité de la technique en urgence.

Recommandations récentes de l'European Society of Urogenital Society [7]

Pour les douleurs abdominales et pelviennes, l'European Society of Urogenital Society (ESUR) a publié des recommandations récentes [7]. L'échographie est recommandée de première intention et l'IRM de deuxième intention. Les indications de la tomodensitométrie sont maintenant rares. La principale indication est le traumatisme car elle permet une évaluation rapide et efficace des lésions. Cet examen est demandé chez une patiente hémodynamiquement stable avec un épanchement péritonéal à l'échographie. La tomodensitométrie peut être également réalisée si le couple échographie/IRM n'a pu confirmer un diagnostic de lithiase de la voie urinaire, d'appendicite ou d'occlusion digestive, ou si l'IRM n'est pas réalisable.

Pelvimétrie

Si les indications de la pelvimétrie (disproportion fœtopelvienne, utérus cicatriciel, grossesse gemellaire) restent discutées dans la littérature [8], la présentation du siège semble rester une indication valide quand le choix est d'effectuer un accouchement par voie naturelle [9]. La radiologie conventionnelle n'est plus recommandée en raison du niveau d'exposition aux rayonnements ionisants. La pelvi-IRM est une technique intéressante mais son accessibilité actuelle ne permet pas de la proposer. La scanopelvimétrie est l'examen rapide et efficace qui délivre au fœtus des doses très faibles, inférieures au mGy.

Femmes exposées professionnellement aux rayonnements ionisants pendant la grossesse ou lors de l'allaitement

Il faut également aborder brièvement le cas des femmes dont le métier les expose aux rayonnements ionisants car les praticiens peuvent être interrogés par leur patiente sur le sujet. La réglementation prévoit que l'exposition de l'enfant à naître doit être la plus faible possible (article D. 4152-5 du Code du Travail). L'enfant à naître est considéré par la réglementation comme une personne du public. Son exposition ne doit pas atteindre 1 milliSievert (mSv) pour la période située entre la déclaration de grossesse et l'accouchement. Les femmes enceintes ne peuvent pas être affectées à des postes nécessitant un classement en catégorie A. Enfin, il faut savoir que les femmes allaitant ne peuvent être affectées à un poste entraînant un risque d'exposition interne.

Conclusion

Le respect des règles de bonne pratique : interrogatoire systématique des femmes en âge de procréer, justification, substitution par des examens n'exposant pas aux rayonnements ionisants et optimisation permettent d'éviter les situations difficiles. La bonne connaissance des effets des rayonnements ionisants permet d'agir de façon professionnelle et responsable. Il ne faut jamais oublier de d'informer les parents de manière juste et fiable.

Références

- [1] Bithell JF, Stiller CA. A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-ray. *Stat Med* 1988; 7 : 857–64.
- [2] Schulze-Rath R, Hammer G, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys* 2008; 47 : 301–12.
- [3] Publication 103 de la CIPR. Recommandations 2007 de la Commission internationale de protection radiologique. Édition en langue française supervisée par Jean-Claude Nénot, assisté de Jean Brenot, Dominique Laurier, Alain Rannou et Dominique Thierry. Paris : Tec & Doc.
- [4] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30-year population based study. *Ann Intern Med* 2005; 143 : 697–706.
- [5] Pahade JK, Litmanovich D, Pedrosa I, et al. Imaging pregnant patients with suspected pulmonary embolism : what the radiologist needs to know. *Radiographics* 2009; 29 : 639–54.
- [6] Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American thoracic society/society of thoracic radiology clinical practice guideline. Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology* 2012; 262 : 635–46.
- [7] Masselli G, Derchi L, McHugo J, et al. Acute abdominal and pelvic pain in pregnancy : ESUR recommendations. *Eur Radiol* 2013; 23 : 3485–500.
- [8] Rozenberg P. Quelle place pour la radiopelvimétrie au XXI^e siècle? *Gynécol Obstét & Fertil* 2007; 35 : 6–12.
- [9] Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008; 112 : 333–40.

PLAN DU CHAPITRE

Avis préconceptionnel

Bilan préconceptionnel

Patiente ayant un antécédent de cancer

Suivi de grossesse

Circonstances de découverte d'un cancer pendant la grossesse

Bilan d'un cancer découvert pendant la grossesse

Pronostic maternel et fœtal des cancers associés à la grossesse

Pronostic maternel

Pronostic fœtal

Traitement

Projet parental

Chirurgie

Chimiothérapie

Radiothérapie

Hormonothérapie

Thérapies ciblées

Soins de support

Cancer et post-partum

Conclusion

Points clés

- Approche multidisciplinaire.
- Le traitement doit se fonder autant que possible sur les recommandations habituelles.
- La chimiothérapie doit être décalée après le 1^{er} trimestre autant que possible. La plupart des chimiothérapies sont sans danger pour le fœtus aux 2^e et 3^e trimestres. Il n'y a pas de données robustes pour les thérapies ciblées.

La thématique « cancer et grossesse » regroupe les cancers associés à la grossesse et la prise en charge d'une grossesse chez une patiente ayant un antécédent de cancer.

Un cancer est dit associé à la grossesse lorsqu'il survient pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement. Les enjeux sont doubles : traiter au mieux la patiente sans compromettre le pronostic fœtal. On estime qu'un cancer survient dans 1 pour 1 000 à 1 500 grossesses, avec une tendance

à la hausse du fait de l'augmentation de l'âge maternel lors des grossesses. Les cancers les plus fréquents sont les cancers du sein, du col de l'utérus, de la thyroïde, les mélanomes et les lymphomes de Hodgkin [1]. Plus rarement, il s'agit de leucémies, de cancer de l'ovaire, du poumon ou digestif.

La prise en charge d'une patiente ayant un antécédent de cancer et un projet de grossesse repose essentiellement sur l'évaluation de la fertilité après cancer et du risque de récurrence du cancer.

Avis préconceptionnel

Bilan préconceptionnel

La prévention des cancers survenant pendant la grossesse repose sur l'examen préconceptionnel. Un examen clinique rigoureux doit être pratiqué avant la grossesse avec un interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux de cancers et un examen sénologique et gynécologique complet. Un frottis cervico-utérin doit être réalisé avant la grossesse si la patiente a plus de 25 ans et n'en a pas eu depuis plus de 3 ans. Pour certaines équipes, une échographie mammaire et mammographie peut être proposée avant la grossesse pour les patientes âgées de plus de 40 ans. Les patientes mutées BRCA 1/2 doivent avoir un bilan sénologique normal (clinique et IRM mammaire) datant de moins de 4 mois avant une tentative de conception [2].

Patiente ayant un antécédent de cancer

Dans le contexte de désir de grossesse après cancer, plusieurs questions doivent être abordées avec la patiente et avec son oncologue en préconceptionnel. Elles concernent la fertilité résiduelle après les

traitements du cancer, les risques tératogènes ou obstétricaux des traitements, le risque de récurrence, le délai optimal entre le traitement du cancer et la survenue de la grossesse et la possibilité d'allaitement ultérieur. Les antécédents d'irradiation pelvienne compromettent fortement les chances d'obtention d'une grossesse (atrophie utérine et insuffisance ovarienne précoce). La réserve ovarienne peut être altérée du fait de la chimiothérapie même si actuellement de nombreuses mesures de préservation de la fertilité féminine sont entreprises avant le début des traitements et de l'âge maternel souvent avancé du fait du délai de rémission nécessaire avant d'entreprendre une grossesse. La prise en charge en aide médicale à la procréation n'est pas contre-indiquée après cancer (même pour les cancers hormono-dépendants lorsque leur traitement initial est achevé. Les risques tératogènes sont liés aux traitements prolongés non stérilisants tels que l'hormonothérapie (délai de 3 mois après arrêt du tamoxifène), l'imatinib (leucémie myéloïde chronique) ou l'interleukine 2 (mélanome). Le risque de récurrence et le délai optimal entre le traitement du cancer et la survenue de la grossesse sont à évaluer au cas par cas selon les caractéristiques initiales du cancer, en concertation avec l'oncologue de la patiente.

Suivi de grossesse

Le suivi de grossesse chez les patientes ayant un antécédent de cancer ne diffère pas de celui d'une grossesse normale lorsque le bilan préconceptionnel a été réalisé correctement et ne retrouve aucun risque particulier. Ce chapitre sera donc consacré aux cancers découverts pendant la grossesse.

Circonstances de découverte d'un cancer pendant la grossesse

Les symptômes révélant le cancer sont souvent banals pendant la grossesse, pouvant être associés à torts ou masquer par les modifications physiologiques liées la grossesse. Ainsi, la fatigue, l'anémie, les douleurs osseuses, les modifications du volume et de la consistance de la glande mammaire, les pertes vaginales, nausées, constipation, saignement anal sont-ils souvent initialement

attribués à la grossesse et conduisent rarement à d'autres investigations. A contrario, certains examens complémentaires systématiquement réalisés pendant la grossesse permettent la découverte fortuite de cancer, à des stades plus précoces (ex. : frottis-cervico-utérin, échographie du 1^{er} trimestre et masse ovarienne, NFS).

Bilan d'un cancer découvert pendant la grossesse

Les modifications physiologiques des marqueurs sériques lors de la grossesse rendent leur interprétation difficile (taux légèrement plus élevé pendant la grossesse). Néanmoins, des dosages successifs permettent de suivre la réponse au traitement.

L'échographie bien que parfois difficile du fait du volume utérin en fin de grossesse, doit être préférée aux examens irradiants autant que possible en raison de son innocuité sur le fœtus [3]. Les radiographies standard et la tomodensitométrie (TDM) sont des examens irradiants. Les effets sur le fœtus sont fonction de l'âge gestationnel et de la dose reçue : irradiation reçue faible pour la plupart des examens, en dessous du seuil des effets secondaires (moins de 100 mSv ou 10–20 cGy) [4]. Il convient d'utiliser, après justification de l'examen, les doses minimales de rayons sans atténuer la valeur diagnostique de l'examen et de protéger le fœtus par un tablier de plomb lorsque c'est possible. La TDM nécessite le plus souvent l'injection de produit de contraste iodé qui traverse le placenta et peut exceptionnellement perturber la fonction thyroïdienne fœtale. Son utilisation doit prendre en compte la balance bénéfice/risque et un contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né doit être réalisé après sa naissance [5]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas un examen irradiant. Le gadolinium, produit de contraste magnétique, traverse le placenta pour atteindre la circulation fœtale puis il s'accumule dans le liquide amniotique sans effet tératogène ou mutagène rapporté. Son utilisation est autorisée avec vigilance pendant la grossesse lorsqu'elle est jugée nécessaire, à l'exception du 1^{er} trimestre [5]. Le bilan d'extension immédiat est à réserver aux patientes ayant une haute probabilité de métastases et lorsque leur découverte change la thérapeutique choisie.

Les indications de l'imagerie nucléaire doivent être limitées durant la grossesse et reportées au post-partum autant que possible. L'irradiation fœtale sera fonction du traceur utilisé, de la perméabilité placentaire au traceur, de son compartiment de biodisponibilité, de son affinité pour les tissus, de sa demi-vie et du type de radiations qu'il émet. Des mesures de protection fœtales seront prises en particulier pour limiter l'irradiation liée à l'élimination urinaire des traceurs (hyperhydratation, mictions fréquentes ou sonde urinaire à demeure). Le F-FDG traverse le placenta et son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse [6]. Si cet examen est indispensable à la prise en charge de la patiente, il convient d'essayer de le reporter au-delà du 6^e mois de grossesse. La scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de forte suspicion de métastases osseuses et lorsque leur découverte change la prise en charge de la patiente.

Pronostic maternel et fœtal des cancers associés à la grossesse

Pronostic maternel

Après ajustement sur l'âge, le type et le stade du cancer, la grossesse n'est pas un facteur indépendant de mauvais pronostic. En revanche, le pronostic peut être aggravé par le retard diagnostic et thérapeutique qui sont fréquents en cas de grossesse. La grossesse ne semble pas avoir d'influence sur le risque de récurrence en cas d'antécédent de cancer mais elle rend leur prise en charge malaisée.

Pronostic fœtal

Les effets secondaires inhérents aux procédures diagnostiques et à la chirurgie, lorsqu'elles sont bien conduites, sont rares sur le fœtus. La chimiothérapie est associée à un très faible risque tératogène lorsqu'elle est administrée après le 1^{er} trimestre. Plusieurs études récentes constatent qu'il n'y a pas plus de complications cardiaques ou neurologiques ou auditives associées à la chimiothérapie mais que la prématurité est à l'origine d'une majoration de la mortalité et morbidité fœtale et des altérations psychocognitivo-neurologiques [7, 8]. L'administration

de chimiothérapie est associée à un taux accru de prématurité : risque majoré de rupture prématurée des membranes et accouchements prématurés spontanés et taux élevé de prématurité induite en l'absence de consensus [8]. Le risque de cancer de l'enfant après une exposition in utero aux examens radiologiques et aux chimiothérapies anticancéreuses ne paraît pas augmenté mais des études supplémentaires de bonne qualité sont nécessaires.

Certains cancers tels que les mélanomes ou les leucémies sont susceptibles de métastaser au placenta. Leur retentissement à distance est mal évalué. Le placenta doit être systématiquement adressé en anatomopathologie.

Traitement

La prise en charge maternelle doit être multidisciplinaire, au plus proche des recommandations habituelles. Le type et l'agressivité du cancer, le schéma thérapeutique choisi, l'âge gestationnel, le projet parental actuel et futur sont des éléments à intégrer dans la décision finale.

Projet parental

Le personnel médical doit délivrer une information claire sur les risques maternels et fœtaux inhérents au projet thérapeutique durant la grossesse et les alternatives possibles [1]. Un traitement adapté peut souvent être mené jusqu'à la maturité fœtale (figure 21.1). Dans les autres cas, la poursuite de la grossesse se discute au cas par cas. Les considérations personnelles, sociales, éthiques, religieuses du couple sont à intégrer dans la prise de décision d'une interruption médicale de grossesse (IMG). La fertilité ultérieure doit être discutée pour ces patientes, compte tenu de leur âge, de la gonadotoxicité des traitements et d'éventuelles contre-indications à la grossesse après cancer.

Chirurgie

Les interventions chirurgicales sont réalisables pendant la grossesse, sous anesthésie générale ou locorégionale et en décubitus latéral gauche de préférence. La coelioscopie est réalisable par open-coelioscopie pour éviter une perforation utérine, avant 24 SA. Il n'y a pas de majoration de la

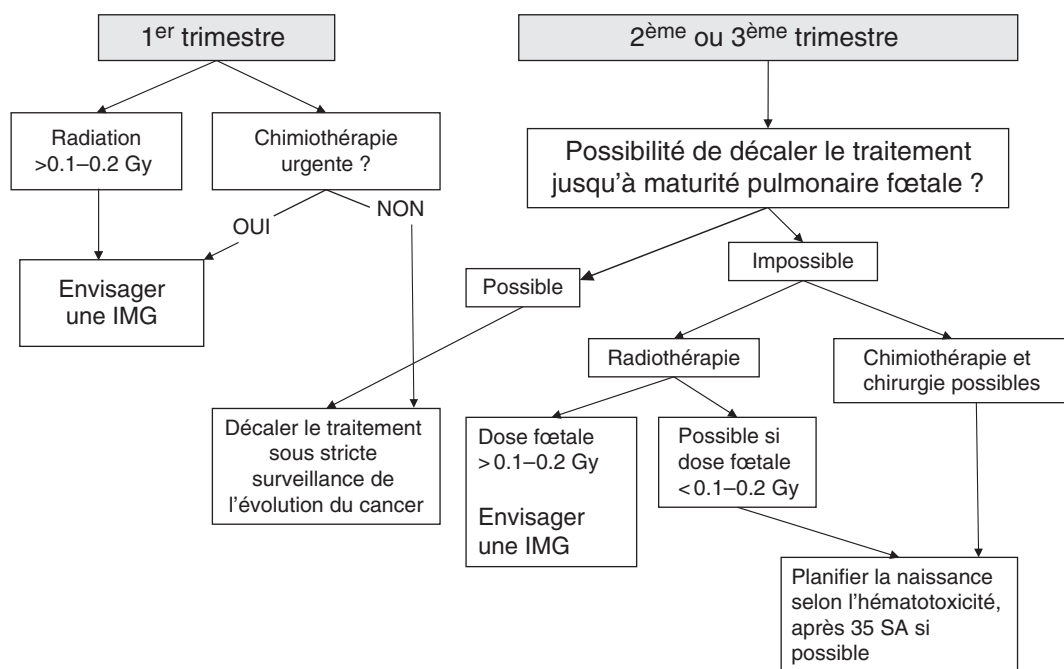


Figure 21.1. Prise en charge thérapeutique d'un cancer pendant la grossesse.

morbidité maternelle mais un sur-risque de fausse-couche a été décrit au 1^{er} trimestre (principalement dans des contextes infectieux) [9]. Lorsque c'est possible, il est préférable de décaler l'intervention au 2^e trimestre (figure 21.1) [10]. Entre 24 et 34 SA, une corticothérapie de maturation fœtale doit précéder l'intervention, et l'intervention doit être réalisée dans un établissement ayant une maternité adaptée. Il y a peu de données dans la littérature sur l'intérêt d'une tocolyse périopératoire. Quelle que soit la localisation du site opératoire, les complications fœtales sont liées aux complications maternelles per- et postopératoires (hypoxie, hypotension, fièvre, infection, hypoglycémie, douleur, thromboses, etc.). La procédure du ganglion sentinelle (GS) par du Tc99m sans bleu de patenté est possible lorsque le site d'injection et le relai ganglionnaire sentinelle sont à distance du fœtus.

Chimiothérapie

En cas d'utilisation d'agents cytotoxiques pendant la grossesse, les questions de tératogénicité, de foetotoxicité et de surrisque de cancer de l'enfant doivent être soulevées. Ces effets dépendent du type de chimiothérapie, de sa dose, de sa voie

d'administration et de sa durée mais aussi du terme de la grossesse. La plupart des chimiothérapies utilisées sont potentiellement délétères durant l'organogenèse. Aux 2^e et 3^e trimestres, peu d'effets secondaires ont été rapportés dans les publications hormis l'hypotrophie fœtale, la prématurité et des cas de cytopénie néonatale.

Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes (concentration maximum et aire sous la courbe plus basses pendant la grossesse) et de débuter les traitements après 14 SA (figure 21.1). La doxorubicine, l'épirubicine, les sels de platine, le 5-FU, les taxanes, le cyclophosphamide peuvent être utilisés [11]. L'accouchement doit être programmé 2 à 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie pour permettre la sortie d'aplasie maternelle et fœtale et l'élimination fœtale des drogues par le placenta [12].

Radiothérapie

Le risque lié à l'exposition fœtale dépend de la dose cible, de la taille du champ d'irradiation, de la distance fœtus/cible, du type de machine et des mesures de protection fœtale adoptées. Entre

4 et 10 SA, le seuil de teratogenité est de 0,1 à 0,2 Gy [13]. Entre 10 et 25 SA, le système nerveux central est sensible aux radiations avec un seuil de 0,1 Gy pour une baisse de QI et de 1 Gy pour un retard mental sévère. Après 25 SA, la fréquence des effets secondaires diminue. On constate une augmentation de 40 % du risque de leucémies et de cancers solides soit une incidence de 3 à 4 cas pour 1 000 enfants ayant été exposé in utero à plus de 0,01 Gy, quel que soit le terme de l'exposition. Après le 1^{er} trimestre, une radiothérapie peut se concevoir, au cas par cas, si le fœtus est distant de plus de 30 cm du champ d'irradiation (avec anticipation de la croissance fœtale) (figure 21.1).

Hormonothérapie

Quelques cas de malformations congénitales (ambiguïté sexuelle et malformation cranio-faciale) sous tamoxifène ont été décrits. Le tamoxifène ne doit pas être introduit pendant la grossesse et il sera débuté dans le post-partum. L'utilisation des anti-aromatases n'a pas de place chez les femmes non ménopausées.

Thérapies ciblées

Globalement, le recul est insuffisant et les données sont rares pour évaluer le retentissement fœtal des thérapies ciblées. Leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

Près de 75 % des fœtus exposés au trastuzumab durant le 2^e ou 3^e trimestre présentent un oligo-anamnios de 73,3 % avec une morbi-mortalité lourde pour plus de la moitié des nouveau-nés [14]. En cas d'exposition au trastuzumab uniquement au 1^{er} trimestre, il ne semble pas y avoir d'oligo-anamnios ni de morbi-mortalité accrue [14].

L'utilisation pendant la grossesse d'imatinib reste débattue. Une série portant sur 125 grossesses exposées à l'imatinib retrouve des malformations congénitales rénales, squelettiques, cardiaques, cérébrales et intestinales pour 12 fœtus et un taux accru de fausse-couches [15]. Il convient de ne pas introduire ce traitement pendant la grossesse. La poursuite de l'imatinib avec une surveillance fœtale rapprochée semble envisageable lorsque débuté avant la grossesse, en évitant l'administration durant le 1^{er} trimestre autant que possible.

Quelques cas de grossesses ont été rapportés après l'utilisation de rituximab avec des cas de neutropénies néonatales prolongées. Les données concernant le bevacizumab et le cetuzimab sont insuffisantes.

Soins de support

Les antiémétiques habituels tels que le métoproclamide, les antihistaminiques, les setrons sont autorisés. Le stress douloureux et les infections, pourvoyeurs d'accouchements prématurés, doivent être prévenus. Pour les antibiotiques, il convient d'éviter la prescription de sulfamides, de cyclines et de quinolones. Tous les antalgiques sont autorisés pendant la grossesse à l'exception des AINS. Les pédiatres doivent être informés de l'administration de morphiniques au fœtus avant la naissance. Il y a peu de recul et peu de données dans la littérature sur les facteurs de croissance hématopoïétiques leucocytaire ou érythrocytaires. Les cas rapportés ne signalent pas d'effets indésirables chez le fœtus. Une prophylaxie antithrombotique par héparine de bas poids moléculaire est recommandée lorsqu'il existe un risque accru de thrombose. Un soutien psychologique doit toujours être proposé au couple.

Cancer et post-partum

Le traitement d'un cancer découvert pendant la grossesse doit se poursuivre durant le post-partum en suivant les recommandations habituelles. La chimiothérapie peut être reprise durant la 3^e semaine de post-partum en l'absence de complications infectieuses. L'allaitement est possible lorsque les traitements ont pu être achevés durant la grossesse. Il est contre-indiqué en cours de chimiothérapie (passage de la plupart des chimiothérapies dans le lait et risque de complications infectieuses), en cours d'hormonothérapie et lorsqu'une chirurgie mammaire est prévue en post-partum. La période de post-partum étant à haut risque thrombo-embolique durant au moins 6 semaines et la présence d'une néoplasie évolutive aussi, le port de bas de contention est fortement recommandé. Une thromboprophylaxie par héparines de bas poids moléculaire peut se discuter au cas par cas. Une attention particulière sera portée sur les risques de baby-blues et dépression

du post-partum à la suite de ces grossesses particulièrement difficiles psychologiquement. L'aide d'un(e) psychologue doit être proposée.

Concernant les patientes ayant eu un cancer avant la grossesse, l'allaitement peut être rendu difficile en cas de chirurgie mammaire avec décollement de la plaque aréolo-mamelonnaire mamelon et en cas d'irradiation mammaire antérieure (cancer du sein, lymphome, etc.).

Conclusion

Bien que la survenue d'un cancer pendant la grossesse soit rare, sa prise en charge doit faire l'objet d'une approche pluridisciplinaire, rigoureuse, mettant en balance le pronostic maternel et fœtal.

La rareté des cancers chez les femmes enceintes ne permet pas actuellement la réalisation d'études de bonne qualité. Un centre de référence, soutenu par l'INCA, a été créé : il propose la diffusion de référentiels, des avis spécialisés, la collecte de données cliniques et biologiques : cancer.grossesse@tnn.aphp.fr, tel : 0156017569, fax : 0156016855.

Références

- [1] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7 : 279–87.
- [2] INCa. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuse d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2; 2009.
- [3] Houston LE, Odibo AO, Macones GA. The safety of obstetrical ultrasound : a review. *Prenat Diagn* 2009; 29 : 1204–12.
- [4] ACOG. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104 : 647–51.
- [5] Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15 : 1234–40.
- [6] Benveniste H, Fowler JS, Rooney WD, Moller DH, Backus WW, Warner DA, et al. Maternal-fetal in vivo imaging : a combined PET and MRI study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2003; 44 : 1522–30.
- [7] Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older : an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 256–64.
- [8] Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy : an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 887–96.
- [9] Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190 : 467–73.
- [10] Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 536–44.
- [11] Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy : a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13 : 16–23.
- [12] Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379 : 580–7.
- [13] Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003; 33 : 5–206.
- [14] Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos M-A, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137 : 349–57.
- [15] Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111 : 5505–8.

Contre-indications médicales à la grossesse

L. Mandelbrot, A. Benachi

PLAN DU CHAPITRE

Importance de la consultation préconceptionnelle

Contre-indication formelle ou non ?

Contre-indications d'ordre médicamenteuses

Antécédents gynéco-obstétricaux

Conseil génétique

Contre-indiquer la grossesse lorsqu'elle a débuté

Altération de la fertilité et contre-indication à la grossesse

Conclusion

Points clés

- Les contre-indications absolues sont rares.
- La consultation préconceptionnelle est indispensable pour toute patiente porteuse d'une pathologie chronique.
- L'avis d'une contre-indication à la grossesse ne peut être que pluridisciplinaire (obstétricien et médecin), en tenant compte des risques pour la mère et pour le fœtus.
- L'AMP pose des questions particulières, notamment sur les contre-indications à l'utilisation d'ovocytes cryopréservés ou de donneuse.

Les progrès de la médecine permettent aujourd'hui à des femmes porteuses de pathologies chroniques sévères d'envisager une grossesse. Il s'agit soit d'enfants atteintes de pathologies congénitales, malformatives et/ou génétiques qui arrivent à l'âge adulte, soit de femmes atteintes par des maladies sévères acquises à des âges de plus en plus avancés. Il y a encore quelques années, ces patientes décé-

daient ou rencontraient à toute évocation d'une grossesse une opposition franche du corps médical; la survenue d'une grossesse inopinée aboutissait à l'interruption médicale de la grossesse. Pour toutes ces femmes, la question de la possibilité de grossesse se pose et doit être abordée de préférence avant le début de celle-ci. La consultation préconceptionnelle est une étape indispensable qui permet de faire le bilan de la pathologie et d'évaluer les risques pour la mère et l'enfant. La notion de contre-indication de la grossesse signifie que la grossesse représente un danger pour la mère ou que la pathologie entraîne un risque grave pour l'enfant. Il ne s'agit pas du simple constat de la sévérité de la pathologie ou de l'existence d'un risque pour le fœtus. La contre-indication absolue traduit une certitude médicale d'un pronostic défavorable; c'est une situation rare. Le plus souvent, la contre-indication est transitoire ou relative; il ne s'agit alors d'informations à discuter avec le couple devant une pathologie dont l'évolution au cours de la grossesse difficilement prévisible.

Importance de la consultation préconceptionnelle

La consultation préconceptionnelle, qui est recommandée mais peu développée en population générale, est une impérieuse nécessité en cas de pathologie sévère [1]. Elle permet de faire un bilan de la pathologie (au besoin comportant des examens radiologiques déconseillés pendant la

grossesse), de faire le point sur les risques encourus, d'adapter les traitements et les modalités du suivi. La collaboration est nécessaire entre l'obstétricien, le médecin traitant et le spécialiste de la pathologie. Plutôt que d'une seule visite, il s'agit d'un processus comportant plusieurs consultations.

Le risque spécifique à la grossesse concerne toute pathologie susceptible de : 1) retentir sur la grossesse, 2) être aggravée par la grossesse, 3) se transmettre à l'enfant, ou 4) nécessiter un traitement pouvant retentir sur la grossesse ou sur l'enfant.

Il ne s'agit pas de donner un feu vert ou une contre-indication, mais il est du devoir du médecin de mettre en garde la patiente si les conditions sont défavorables. En cas de pathologie lourde, la notion de risque acceptable est variable selon l'individu et il faut s'assurer que la femme pourra adhérer aux contraintes rendues nécessaires par la grossesse. La participation du conjoint est souhaitable dans tous les cas où la grossesse comporte un risque sérieux pour la femme et/ou l'enfant.

Les perceptions subjectives sont parfois assez éloignées de la réalité du pronostic. Certaines patientes méconnaissent ou refusent de reconnaître le risque. À l'inverse, des femmes renoncent à un avoir un enfant à tort, faute d'oser poser la question ou parce que les médecins habituellement consultés surestiment le risque actuel.

Le médecin doit penser à évoquer les futures grossesses chez des femmes ayant des pathologies chroniques, y compris chez une adolescente suivie pour une pathologie « pédiatrique ».

Contre-indication formelle ou non ?

Les contre-indications à la grossesse sont rares, et le plus souvent ne sont pas définitives.

Certaines situations que l'on peut qualifier de caricaturales rendent la grossesse pratiquement impossible. C'est le cas d'une patiente atteinte d'une maladie de Morquio (maladie osseuse constitutionnelle) qui mesure 1,05 m et pèse 25 kg qui présente une myélopathie cervicale avec dystrophie vertébrale étagée, un anévrisme du septum interauriculaire et une diminution majeure de sa capacité respiratoire. Dans la maladie d'Ei-

senmenger, le taux de décès en cas de grossesse dépasse 50 % [2]. Le pronostic d'une HTAP sévère fixée est désastreux en cas de grossesse [3]. La maladie de Marfan avec atteinte aortique expose à la dissection aortique en cours de grossesse. En revanche, la décision est plus difficile à prendre pour une patiente porteuse d'une valve cardiaque mécanique ou d'une myocardiopathie hypertrophique pour lesquelles le risque est faible mais très grave (thrombose de la valve, insuffisance cardiaque sévère, etc.).

Pour certaines pathologies, le risque peut être prédit ou du moins quantifié selon des critères pronostiques. Les risques maternels et fœtaux des patientes porteuses d'une insuffisance rénale et/ou d'une greffe cardiaque sont clairement rapportés dans la littérature. La sévérité de l'atteinte initiale (créatininémie et MDRD), l'existence d'une protéinurie et d'une HTA associée sont directement corrélées au devenir fœtomaternel. Lorsque la créatininémie avant la grossesse est $> 180 \mu\text{mol/L}$, les risques de RCIU, d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie et de mort périnatale sont respectivement de 65, > 90, 60 et 10 % contre 25, 30, 22 et 1 % lorsque la créatininémie est $< 125 \mu\text{mol/L}$ [4]. Une patiente porteuse d'une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à $250 \mu\text{mol/L}$ présentera de façon quasi certaine une altération de la fonction rénale et une HTA de fin de grossesse. Le néphrologue peut conseiller une greffe rénale, avec un délai en attente de la greffe puis suivi de 2 ans post-greffe avant de débiter une grossesse. La patiente peut choisir, en débutant une grossesse, d'accélérer la dégradation de sa fonction rénale entraînant de façon certaine son entrée dans un protocole de greffe.

De même, l'exploration cardiologique contre-indiquera la grossesse en cas de rétrécissement aortique ou mitral serré, mais le traitement permettra le plus souvent de gérer le risque. Chez la diabétique de type 1, les contre-indications définitives sont exceptionnelles, essentiellement la coronaropathie. En revanche, plusieurs contre-indications doivent être corrigées avant de débiter une grossesse : insuffisance rénale dialysée, HTA non contrôlée, traitement par IEC, rétinopathie proliférante. La transplantation rénale ou pancréatique n'est pas une contre-indication et les traitements immunosuppresseurs sont autorisés, toutefois le pronostic obstétrical est moins bon que dans la population diabétique générale.

Tout cancer évolutif en cours de traitement représente une contre-indication à la grossesse, même si les problèmes diffèrent selon le type de cancer et de thérapeutique (chimiothérapie ou radiothérapie). La question se pose plutôt chez les femmes qui ont complété un traitement de cancer, notamment le risque de récurrence. Chez une femme traitée pour un cancer du sein, ce risque est-il favorisé par la grossesse? Même si le cancer est hormono-dépendant, les études récentes de cohorte sont dans l'ensemble plutôt rassurantes, à condition qu'il s'agisse d'un cancer du sein localisé avec des facteurs de bon pronostic et qu'il y ait un délai de plus de 24 mois. Finalement, les cas où la grossesse peut avoir un effet néfaste sont de toutes façons de mauvais pronostic, même en l'absence de grossesse.

Souvent, le risque s'étend à la période du post-partum. C'est le cas par exemple des dissections vasculaires liées à des pathologies du collagène comme le syndrome d'Ehlers-Danlos ou la maladie de Marfan [5]. Dans diverses pathologies lourdes, la difficulté à s'occuper de l'enfant en raison du handicap physique n'est pas toujours appréhendée correctement par la patiente et les médecins.

Quant aux pathologies psychiatriques lourdes, les risques sont le devenir de l'enfant et le risque de suicide chez la femme [6]. La stabilisation et l'encadrement permettent dans certains cas d'envisager néanmoins une grossesse.

Les éléments de décision sont plus limités dans les pathologies chroniques où le pronostic très difficile à donner, soit parce que la tolérance de la grossesse est aléatoire, soit parce qu'il y a une évolution par poussées.

Contre-indications d'ordre médicamenteuses

La question des médicaments se pose de deux manières : le traitement contre-indique-t-il la grossesse? La grossesse contre-indique-t-elle le médicament? Chez une femme qui prend un traitement au long cours, il faut d'emblée se poser quatre questions :

1. Un traitement médicamenteux est-il nécessaire? C'est le cas s'il s'agit d'une maladie chronique sérieuse, et qu'il n'existe pas de thérapeutique non médicamenteuse.

2. Le médicament est-il dangereux pour le fœtus? Si oui, à quelle période de la grossesse : tératogénicité au premier trimestre, toxicité pendant le développement?
3. Existe-t-il d'autres options thérapeutiques efficaces?
4. Existe-t-il des moyens de prévention de la toxicité?

En pratique, il faut les avis d'un pharmacovigilant et du spécialiste de la pathologie. La plupart des situations dramatiques peuvent être résolues en informant la patiente du risque du médicament et en différant la grossesse. Cependant, il existe des situations où un traitement est indispensable au long cours, et sa modification risque d'être délétère pour la femme. Par exemple, que faire chez une femme épileptique chez laquelle le seul traitement efficace est l'acide valproïque?

Un autre exemple est le traitement par ribavirine pour l'hépatite C, contre-indiqués pendant la grossesse à cause du potentiel tératogène et mutagène. À l'inverse, le projet de grossesse peut être une indication à traiter l'hépatite C avant de débiter une grossesse pour éviter en cas de succès thérapeutique le risque de transmission mère-enfant du virus.

Antécédents gynéco-obstétricaux

La question de la contre-indication à la grossesse se pose souvent chez les patientes ayant de lourds antécédents, telles qu'une rupture utérine ou un placenta accreta. Mais les risques, s'ils sont anticipés, sont plus des risques d'hystérectomie que de vrais risques vitaux et la décision peut être nuancée. En cas d'antécédents de pré-éclampsie grave, il est rare qu'une future grossesse soit véritablement contre-indiquée, sauf dans les cas de pathologie sous-jacente.

Conseil génétique

La problématique du conseil génétique est bien connue des spécialistes, mais entraîne volontiers le gynécologue ou l'omnipraticien vers des difficultés, lorsqu'il s'agit de récupérer des comptes-rendus de membres de la famille pour étiqueter une maladie potentiellement héréditaire. Les

questions sont particulièrement poignantes dans le cadre des maladies dominantes, dont l'expression peut être beaucoup plus bénigne ou plus sévère chez l'enfant que chez la mère elle-même atteinte. Le pronostic est le plus souvent imprévisible, un exemple étant la maladie de Bourneville.

Contre-indiquer la grossesse lorsqu'elle a débuté

La question est plus dramatique pour la femme et pour le médecin, car il s'agit de poser non seulement la contre-indication de la grossesse, mais l'indication d'une interruption de la grossesse « au motif que la poursuite met en péril grave la santé de la femme » (art. L.2231-1 du CSP). Il peut s'agir de sa santé physique ou psychique [7]. Même si la loi française la permet quel que soit le stade de la grossesse, elle ne s'envisage généralement qu'aux termes jeunes où il n'est pas possible d'arrêter la grossesse tout en préservant la vie de l'enfant [8]. Une telle « interruption thérapeutique de grossesse » au sens vrai du terme doit prendre en compte les risques de l'interruption de grossesse elle-même versus les risques de la grossesse. Par exemple, l'interruption de la grossesse ne réduirait pas le risque de complications d'un placenta accreta en l'absence d'hémorragie ante-partum.

Altération de la fertilité et contre-indication à la grossesse

En cas d'infertilité, les dilemmes éthiques et médicaux sont tout à fait particuliers, car l'action du médecin est nécessaire la mise en route une grossesse. Au-delà des critères donnés par les guides de bonnes pratiques pour l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), une pathologie chez la femme nécessite une évaluation des risques pour elle-même ou pour l'enfant.

À l'extrême, comme dans un syndrome de Turner ou une mucoviscidose, la maladie est à la fois la cause de l'infertilité et un danger pour la grossesse [5].

Une autre situation où l'autorisation de la grossesse se pose est celui des patientes qui ont survécu à une pathologie sévère au prix d'une

altération de leur fertilité. Il s'agit essentiellement de cancers, chaque localisation (cervicale, ovarienne, mammaire, extragynécologique) posant des questions différentes. Un nouveau champ de l'AMP, la préservation de la fertilité, est en plein essor. Les récents progrès techniques, notamment la vitrification, permettent désormais de proposer aux jeunes femmes, avant d'administrer des traitements gonadotoxiques, une congélation de leurs ovocytes, avec de réelles chances de conception [9]. Parallèlement à la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, la technique plus expérimentale de cryopréservation/greffe de fragments de corticale ovarienne a également été proposée. En dépit de quelques succès [10], la transplantation de tissu ovarien prélevé avant chimiothérapie et congelé présente un risque de théorique réintroduction de cellules malignes, avec la possibilité d'induire une récurrence de la pathologie originelle [11]. Ce risque semble relativement important dans le cadre des pathologies hématologiques (leucémies aiguës, lymphomes non hodgkiniens), mais exceptionnel dans les cancers du sein.

En cas d'insuffisance ovarienne, d'origine iatrogène, génétique (X-fragile) ou idiopathique, le don d'ovocytes est une alternative intéressante et efficace mais particulièrement compliquée en France compte tenu de la pénurie de donneuses. On assiste à un tourisme reproductif dont les conséquences sont parfois dramatiques.

Quelle que soit la méthode de préservation ou de don d'ovocytes, les patientes doivent être informées des risques en rapport avec une grossesse survenant après la quarantaine. En effet, si le simple fait d'être âgé n'est pas une pathologie, une grossesse tardive expose la femme à des risques augmentés de complications : pré-éclampsie, prématurité, césarienne, HTA, diabète, accidents thrombo-emboliques [12]. L'âge maternel est un des principaux facteurs de risque de mort maternelle. L'application de la cryopréservation ovocytaire aux situations de convenance personnelle chez des femmes désireuses de reporter leur projet parental est une pratique particulièrement contestable.

L'AMP est concernée aussi par les maladies génétiques transmissibles graves pouvant relever du diagnostic pré-implantatoire et par le risque viral (VIH, VHC, VHB), qui sont aujourd'hui rarement des contre-indications définitives à la grossesse, mais nécessitent un encadrement pluridisciplinaire.

Quant à une AMP indiquée pour une infertilité « banale », elle peut poser des problèmes particuliers en cas de pathologie médicale chronique à risque pour la grossesse. Dans le cas d'une maladie grave sans impact sur la grossesse, il faut néanmoins tenir compte du risque pour l'enfant de devenir orphelin.

Enfin, certains antécédents obstétricaux ou médicaux contre-indiquent, non pas toute grossesse, mais une grossesse multiple, en raison du risque de décompensation maternelle, de pathologie vasculaire placentaire ou de prématurité.

L'AMP est fortement concernée par les choix sociétaux et politiques, comme le démontrent les différences de réglementation entre les pays européens sur le don rémunéré de gamètes, les débats sur l'autoconservation de tissu ovarien ou l'insémination post-mortem, la controverse sur l'homoparentalité.

Au plan individuel, la médecine doit se situer entre la neutralité bienveillante respectant l'autonomie de la patiente (du couple), sans perdre de vue que l'avenir d'un enfant sera également en jeu. Il faut donc prendre en compte les risques pour la santé des parents, ainsi que les dimensions dites psycho-sociales : violence ou maltraitance conjugale, précarité, addictions, vulnérabilité. De tels dangers peuvent se voir en consultation d'infertilité et nécessiter une prise en charge appropriée, avant d'envisager l'AMP. Il est parfois difficile de s'affranchir d'un jugement de valeur, comme l'ont montré il y a quelques années les premiers programmes d'AMP pour les couples touchés par l'infection à VIH, très restrictifs.

Conclusion

Le rôle médical est d'informer le plus objective possible, en s'appuyant sur des arguments scientifiques et l'expérience clinique. Hormis l'AMP, la décision finale appartient toujours à la patiente. La perception de la balance bénéfice/risque est éminemment subjective et l'évaluation pronostique n'équivaut pas à une prédiction. Une grossesse menée contre avis médical peut se dérouler sans complication ; le contraire est également vrai. Pour la plupart des femmes jeunes ayant des

maladies chroniques, la grossesse est envisageable après une bonne préparation impliquant l'équipe obstétricale et les experts de la pathologie.

Références

- [1] Mandelbrot L. Consultations préconceptionnelles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gynécologie-Obstétrique, 2009 ; 5-007-M-15.
- [2] Moghbeli N, Pare E, Webb G. Practical assessment of maternal cardiovascular risk in pregnancy. *Congenit Heart Dis* 2008 ; 3 : 308–16.
- [3] Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 881–5.
- [4] Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008 ; 336 : 211–5.
- [5] Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders : Part 2 : Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011 ; 66 : 765–76.
- [6] Cook RJ, Ortega-Ortiz A, Romans S, Ross LE. Legal abortion for mental health indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 ; 95 : 185–90.
- [7] Barrett HL, Lust K, Callaway LK, Fagermo N, Portmann C. Termination of pregnancy for maternal medical indications : failings in delivery of contraceptive advice ? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011 ; 51 : 532–5.
- [8] Piel B, Azria E, Oury JF, Carbillon L, Mandelbrot L. Interruptions médicales de grossesse pour motifs maternels : étude rétrospective multicentrique des indications dans la période entre la loi sur l'interruption de grossesse de 2001 et la nouvelle loi de bioéthique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013 ; 42 : 342–50.
- [9] Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009 ; 18 : 769–76.
- [10] Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevede S, le Parco S, Fanchin R, Frydman N. Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 1260–8.
- [11] Bastings L, Westphal JR, Beerendonk CC, Braat DD, Peek R. Unknown risk of the reintroduction of malignant cells in a Danish cohort of women autotransplanted with ovarian tissue. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : e52.
- [12] Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 896–901.

Liste des Centres de référence (non exhaustive)

131 centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés (début 2014).

Un centre de référence maladies rares assure à la fois un rôle :

- d'expertise pour une maladie ou un groupe de maladies rares, ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans le domaine ;
- de recours qui lui permet, du fait de la rareté des pathologies et du faible nombre d'équipes spécialisées dans le domaine, d'exercer un rôle de conseil et d'aide à la prise en charge des patients (interrégionale, nationale ou internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation.

Cette liste est non exhaustive. Toutes les informations peuvent être trouvées sur les sites :

- www.orphanet.fr/
- <http://www.sante.gouv.fr>.

Centre de référence des maladies auto-immunes rares

Coordonnateur : Pr Jean-Louis PASQUALI
CHRU de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil
Service d'immunologie clinique
1, place de l'Hôpital
BP 426
67091 Strasbourg cedex
Tél. : 33 (0)3 69 55 05 21

Centre de référence des lupus et syndromes des antiphospholipides

Coordonnateur : Pr Jean-Charles PIETTE
AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Service de médecine interne 2
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél. : 33 (0)1 42 17 82 48

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT
AP-HP, CHU de Bicêtre
Service de pédiatrie générale
78, rue du Général-Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex
Tél. : 33 (0)1 45 21 32 47

Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques

Coordonnateur : Pr Loïc GUILLEVIN
AP-HP, Hôpital Cochin
Service de médecine interne - Pôle médecine
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14
Tél. : 33 (0)1 58 41 13 21

Centre de référence de la sclérodermie systémique

Coordonnateur : Pr Eric HACHULLA
CHRU de Lille, Hôpital Claude Huriez
Service de médecine interne - Pôle de médecine
Rue Michel-Polonovski
59037 Lille cedex
Tél. : 33 (0)3 20 44 42 95
Site internet : <http://www.orphanaide.com>

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires

Coordonnateur : Dr Philippe CHARRON
AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière
Département de génétique, cytogénétique
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél. : 33 (0)1 42 16 13 47
Site internet : <http://www.cardiogen.aphp.fr/articles/articles.php?id=1&cat=1>

Sites associés :

Médecins référents : Pr Isabelle DENJOY /
Pr Antoine LEENHARDT

AP-HP, Hôpital Bichat
Service de cardiologie
46, rue Henri-Huchard
75018 Paris

Tél. : 33 (0)1 40 25 77 92

Médecin référent : Pr Olivier DUBOURG

AP-HP, Hôpital Ambroise Paré
Service de cardiologie
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne-Billancourt cedex

Tél. : 33 (0)1 49 09 56 29

Médecins référents : Pr Michel DESNOS/
Pr Jean-Yves LE HEUZEY

AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou
Service de cardiologie
20, rue Leblanc
75015 Paris

Tél. : 33 (0)1 56 09 37 23

Médecin référent : Pr Jean-Marc LUPOGLAZOFF

AP-HP, Hôpital Robert Debré
Service de cardiologie
48, boulevard Serrurier
75019 Paris

Tél. : 33 (0)1 40 03 21 89

Médecins référents : Pr Damien BONNET /
Pr Daniel SIDI

AP-HP, Hôpital Necker
Service de cardiologie
149, rue de Sèvres
75015 Paris

Tél. : 33 (0)1 44 49 43 44

**Centre de référence des malformations
cardiaques complexes**

Coordonnateur : Pr Damien BONNET
AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de cardiologie pédiatrique
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Tél. : 33 (0)1 56 09 38 81

Site internet : <http://carpedem.fr/>

Site associé :

Centre Chirurgical Marie Lannelongue
Unité médico-chirurgicale - cardiologie pédiatrique et adulte

133, avenue de la Résistance
92350 Le Plessis-Robinson
Tél. : 33 (0)1 40 94 28 00

Centre de référence des maladies dermatologiques rares

Coordonnateur : Pr Alain TAÏEB
CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin pédiatrique

Unité de dermatologie
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex
Tél. : 33 (0)5 56 79 59 40

**Centre de référence des dermatoses bulleuses
acquises toxiques et auto-immunes**

Coordonnateur : Pr Jean-Claude ROUJEAU
AP-HP, Hôpital Henri Mondor
Service de dermatologie
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex

Tél. : 33 (0)1 49 81 25 12
Centre de référence des maladies dermatologiques rares d'origine génétique

Coordonnateur : Pr Christine BODEMER
AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de dermatologie
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Tél. : 33 (0)1 44 49 43 37
**Centre de référence des maladies bulleuses
auto-immunes**

Coordonnateur : Pr Pascal JOLY
CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle
Clinique dermatologique
1, rue de Germont
76031 Rouen cedex
Tél. : 33 (0)2 32 88 68 41
Site internet : <http://www.chu-rouen.fr/crnmba>

Centre de référence des épidermolyses bulleuses héréditaires

Coordonnateur : Pr Jean-Philippe LACOUR
CHU de Nice, Hôpital l'Archet 2
Service de dermatologie
151, route Saint-Antoine de Ginestière
BP 3079
06202 Nice cedex 3

Tél. : 33 (0)4 92 03 92 11

Site internet : <http://www.crebhn.fr/>

Centre de référence des maladies rares de la

surrénale

Coordonnateur : Pr Jérôme BERTHERAT
AP-HP, Hôpital Cochin
Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques

7, rue du faubourg Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14
Tél. : 33 (0)1 58 41 17 91

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares

Coordonnateur : Dr Elisabeth THIBAUD
AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades
Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
Tél. : 33 (0)1 44 49 48 02

Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire

Coordonnateur : Pr Thierry BRUE
AP-HM, Hôpital d'adultes de la Timone
Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5
Tél. : 33 (0)4 91 38 65 97
Site internet : <http://www.ap-hm.fr/defhy/>

Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires

Coordonnateur : Pr Raoul POUPON
AP-HP, Hôpital Saint-Antoine
Service d'hépatologie
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris cedex 12
Tél. : 33 (0)1 49 28 23 78

Centre de référence des maladies vasculaires du foie de l'adulte

Coordonnateur : Pr Dominique VALLA
AP-HP, Hôpital Beaujon
Service d'hépatologie
100, boulevard du Général Leclerc
92118 Clichy cedex
Tél. : 33 (0)1 40 87 55 97

Centre de référence de la maladie de Willebrand (Hémophilie)

Coordonnateur : Pr Agnès VEYRADIER
AP-HP, Hôpital Antoine Béchère
Service d'hématologie biologique
157, rue de la Porte de Trivaux
92141 Clamart cedex
Tél. : 33 (0)1 45 37 43 05

Site associé :

Médecin référent : Pr Jenny GOUDEMANT
CHRU de Lille, Hôpital Cardiologique

Institut d'hématologie, transfusion
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille cedex
Tél. : 33 (0)3 20 44 48 42
Site internet : <http://www.chru-lille.fr/medecine-ville/maladies-rares/101107.html>

Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs

Coordonnateur : Pr Frédéric GALACTEROS
AP-HP, Hôpital Henri Mondor
Service de médecine interne
Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex
Tél. : 33 (0)1 49 81 24 43

Centre de référence de la drépanocytose

Coordonnateur : Dr Maryse ETIENNE-JULAN
CHU de Pointe à Pitre/Abymes, Hôpital Ricou
Unité transversale / Centre de la drépanocytose
BP 465
97110 Pointe à Pitre
Tél. : 33 (0)5 96 57 12 26

Centre de référence des thalassémies

Coordonnateur : Dr Isabelle THURET
AP-HM, Hôpital des enfants de la Timone
Service d'hématologie pédiatrique
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5
Tél. : 33 (0)4 91 38 67 76
Site internet : <http://www.chu-lyon.fr/web/2652>

Centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles

Coordonnateur : Pr Claude NEGRIER
CHU de Lyon, Hôpital Édouard Herriot, Centre régional de traitement de l'hémophilie
Unité d'hémostase clinique
5, place d'Arsonval
69437 Lyon cedex 03
Tél. : 33 (0)4 72 11 73 38

Centre de référence des épilepsies rares et de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Coordonnateur : Pr Olivier DULAC / Dr Rima NABBOUT
AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de neurométabolisme
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
Tél. : 33 (0)1 44 49 48 54

Sites associés :

Médecins référents : Pr Michel BAULAC /
Dr Isabelle AN

Année de labellisation : 2006
AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Service de neurologie 1
47-83, boulevard de l'hôpital
75013 Paris
Tél. : 33 (0)1 42 16 18 13

Médecin référent : Pr Louis VALLEE
Année de labellisation : 2007

Parc Eurasanté
Pôle Enfant
150 rue du Docteur Alexandre Yersin
59120 Loos

Tél. : 33 (0)3 20 44 63 85 ou 33 (0)3 20 44 40 57
Site internet : [http://www.chru-lille.fr/medecine-](http://www.chru-lille.fr/medecine-ville/maladies-rares/101127.html)

[ville/maladies-rares/101127.html](http://www.chru-lille.fr/medecine-ville/maladies-rares/101127.html)

Médecin référent : Pr Edouard HIRSCH
Année de labellisation : 2006

CHU de Strasbourg

Centre de référence et d'exploration des épilepsies

Pôle Tête Cou CETD

1, avenue Molière
67098 Strasbourg
Tél. : 33 (0)3 88 12 85 62

e-mail : epilepsies.rares@chru-strasbourg.fr
Site internet : <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/crefa1.jsp?id=2-1>

Médecin référent : Pr Jacques MOTTE
CHU de Reims, American Memorial Hospital
Service de pédiatrie A, Unité de neurologie pédiatrique

49, rue Cognacq Jay
51092 Reims cedex
Tél. : 33 (0)3 26 78 78 99

Centre de référence des pathologies neuro-vasculaires malformatives

Coordonnateur : Pr Pierre LANDRIEU
AP-HP, Hôpital de Bicêtre
Service de neurologie pédiatrique
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex
Tél. : 33 (0)1 45 21 32 44 / 33 91

Centre de référence des maladies neuro-musculaires d'origine génétique de l'enfant et de l'adulte

Coordonnateur : Pr Christine TRANCHANT
Hôpitaux universitaires de Strasbourg -
Hôpital Civil

Département de neurologie
1, place de l'Hôpital
BP 426

67091 Strasbourg cedex
Tél. : 33 (0)3 88 11 62 26

Site internet : <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/cref2.jsp>

Centre de référence des maladies neuro-musculaires

Coordonnateur : Dr Xavier FERRER-MONASTERIO

CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque
Service de neurologie
Avenue Magellan
33604 Pessac cedex
Tél. : 33 (0)5 57 65 61 19

Centre de référence des maladies neuro-musculaires

Coordonnateur : Pr Bruno EYMARD
AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Unité clinique - Institut de myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél. : 33 (0)1 42 16 37 73

Coordonnateur : Pr Brigitte ESTOURNET
AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré
Pôle pédiatrie - Unité de neuropédiatrie
104, boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches
Tél. : 33 (0)1 47 10 78 99

Centre de référence des maladies neuro-musculaires

Coordonnateur : Pr André THEVENON
CHRU de Lille, Hôpital Pierre Swynghedauw
Service de médecine physique et réadaptation
Rue André Verhaeghe
59037 Lille cedex
Tél. : 33 (0)3 20 44 58 08

Site internet : <http://mnrm.chru-lille.fr/presentation/index.html>

Centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique

Coordonnateur : Pr Vincent MEININGER
AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Fédération des maladies du système nerveux
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél. : 33 (0)1 42 16 24 75

Centre de référence des neuropathies périphériques rares

Coordonnateur : Pr Jean Michel VALLAT

CHU de Limoges Hôpital Dupuytren
Service de neurologie
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex
Tél. : 33 (0)5 55 05 65 61

Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares

Coordonnateur : Dr Rémi BELLANCE
CHU de Fort de France - Hôpital Pierre Zobda
Quitman

Unité de neuromyologie
Route de Chateauboeuf La Meynard
BP 632
97261 Fort de France cedex
Tél. : 33 (0)5 96 55 22 64

Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère

Coordonnateur : Pr Gérald SIMONNEAU
AP-HP, Hôpital Bicêtre
Service de Pneumologie-Unité de soins intensifs de Pneumologie
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex
Téléphone (Secrétariat) : 01 45 21 79 72

Centre de référence des maladies respiratoires rares

Coordonnateur : Pr Annick CLEMENT
AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
Service de pneumologie pédiatrique
26, avenue du Docteur Arnold Netter
75571 Paris cedex 12
Tél. : 33 (0)1 44 73 66 68

Centre de référence de la mucoviscidose

Coordonnateur : Dr Gilles RAULT
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Service de pédiatrie médicale
Place Alexis Ricordeau
44093 Nantes cedex 1
Tél. : 33 (0)2 98 29 34 69
Site internet : <http://www.centre-referance-mucosantes.fr/index.php/les-centres-de-referance-de-la-mucoviscidose>

Coordonnateur : Pr Gabriel BELLON
CHU de Lyon - Hôpital Femme-Mère enfant
Service de pneumologie et allergologie pédiatriques
CRCM Lyon Pédiatrie
59 boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Tél. : 33 (0)4 72 12 94 37

Centre de référence des maladies pulmonaires rares

Coordonnateur : Pr Jean-François CORDIER
CHU de Lyon, Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel
Service de pneumologie
28, avenue du Doyen Lépine
69677 Bron cedex
Tél. : 33 (0)4 72 35 76 52

Centre de référence des affections ophtalmologiques d'origine génétique

Coordonnateur : Pr Hélène DOLLFUS
CHU de Strasbourg, Hôpital Civil
Clinique ophtalmologique
1 Place de l'Hôpital BP 426
67091 Strasbourg cedex
Tél. : 33 (0)3 88 11 67 53

Centre de référence des surdités congénitales et d'origine génétique

Coordonnateur : Dr Sandrine MARLIN
AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
Service de génétique
26, avenue du Docteur Arnold Netter
75571 Paris cedex 12
Tél. : 33 (0)1 44 73 52 80

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares

Coordonnateur : Pr Jean-Louis DUFIER
AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades
Service d'ophtalmologie
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15
Tél. : 33 (0)1 44 49 45 03

Centre de référence des maladies rénales rares

Coordonnateur : Pr Dominique CHAUVEAU
CHU de Toulouse, Hôpital de Rangueil
Service de néphrologie - immunologie clinique
1, avenue du Professeur Jean Poulh s - TSA 50032
31059 Toulouse cedex 9
Tél. : 33 (0)5 61 32 32 83
(& Tél. : 33 (0)5 34 55 85 95)

Centre de référence des maladies rénales rares et des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr Pierre COCHAT
CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant
Département de pédiatrie
59, boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Tél. : 33 (0)4 72 12 95 37
(& Tél. : 33 (0)4 72 11 93 38)

Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles

Coordonnateur : Dr Martine LE MERRER

AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de génétique médicale

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Tél. : 33 (0)1 44 49 51 52

(& Tél. : 33 (0)1 58 41 25 71)

Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires

Coordonnateur : Pr Alain FISCHER

AP-HP, Hôpital Necker - Enfants Malades

Service d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Tél. : 33 (0)1 44 49 48 24

Centre de référence du syndrome de Marfan

Coordonnateur : Pr Guillaume JONDEAU

AP-HP, Hôpital Bichat - Claude-Bernard

Service de cardiologie

46, rue Henri-Huchard

75877 Paris cedex 18

Tél. : 33 (0)1 40 25 68 11

Centre de référence des neurofibromatoses

Coordonnateur : Pr Pierre WOLKENSTEIN

AP-HP, Hôpital Henri Mondor

Service de dermatologie

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

94010 Créteil cedex

Tél. : 33 (0)1 49 81 44 61

Centre de référence des angioedèmes non histaminiques

Coordonnateur : Pr Christian MASSOT

CHU de Grenoble, Hôpital Albert Michallon

Service de médecine interne - BP 217

38043 Grenoble cedex 9

Tél. : 33 (0)4 76 76 75 75

Index

A

Accident vasculaire cérébral, 193

- hémorragique, 194
- ischémique, 194

Accouchement prématuré, 421

Acide

- ursodéoxycholique, 115
- valproïque, 412

Acidocétose, 67

Acitrétine, 429

ACTH, 84

Addictologie, 391

Adénome à prolactine, 75

Âge avancé, 419, 420

Agonistes dopaminergiques, 76

Agrégation plaquettaire, 324

Alcool, 252, 396, 404

- et retard de croissance, 402

Alcoolisation aiguë, 401

Aldostérone, 8, 80, 252

Algie vasculaire de la face, 206

Alopécie, 162

Alphafetoprotéine, 45

Alphaméthildopa, 254

Ambrisentan, 225

Aménorrhée

- primaire, 384
- secondaire, 246, 384

Amlodipine, 254

AMP, 421

AMP «à risque viral», 121

Amphétamines, 252

Amylose, 90

Anagralide, 318

Anastomoses iléo-anales, 143

Anémie

- aiguë hémorragique, 296
- arégénérative, 294, 299
- ferriprive, 295
- hémolytique, 294, 296, 333
- hémolytique corpusculaire, 296
- hémolytique extracorpusculaire, 298
- hémolytique immunologique, 299
- hémolytique par anomalie de la membrane érythrocytaire, 296
- hémolytique par microangiopathie thrombotiques, 299

- hémorragique, 294

- macrocytaire, 294, 296

- macrocytaire arégénérative, 300

- microcytaire, 294

- normocytaire, 294, 296, 300

- régénérative, 294

Anévrysme, 198

Angiomes stellaires, 376

Angioplastie coronaire, 258

Angioscanner thoracique, 350

Anorexigènes, 225

Antagonistes des récepteurs

- à l'angiotensine II, 304

- de l'angiotensine II (Losartan®), 431

- de l'endothéline, 225

Antagonistes des récepteurs

de l'endothéline, 228

Anti-angiogéniques, 252

Anticancéreux, 430

Anticoagulant circulant, 25

Anticoagulation, 266

Anticorps

- anti-ADN natif, 21

- anti-ARN polymérase III, 50

- anticitrulline, 29

- anti-MuSK (anti-récepteurs de la tyrosine kinase), 42

- anti-nucléaires, 114

- antiphospholipides, 19

- anti-récepteurs nicotiques

de l'acétylcholine, 42

- anti-SSA, 19

- anti-SSB, 19

- antithyroïdiens, 56

- anti-thyropéroxydase (ATPO), 57

- IgA anti-transglutaminases, 162

Antidépresseurs, 431

Antidiabétiques oraux, 71

Antiémétiques, 306

Antiépileptiques, 429

Antifibrinolytiques, 330

Antihistaminiques, 242, 306

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, 252, 430

Anti-LKM1, 114

Antimitotiques, 430

Antithyroïdien de synthèse, 429

Anti-TNF α , 41

Antivitamines K, 53, 227

Anxiolytiques, 306
 Aphthose
 – buccale, 38, 142
 – génitale, 38
 Appendicite, 174
 Arachnodactylie, 368
 Arrêt cardiorespiratoire, 1
 Artères
 – coronaires, 258
 – pulmonaires, 224
 Arthrogrypose, 44
 AR-TSH, 59
 Arythmies supraventriculaires, 264
 Ascite, 112
 Aspégic®, 321
 Asphyxie néonatale, 399
 Aspirine, 260, 430
 Asthme, 239
 – aigu grave, 240
 – exacerbation, 243
 Ataxie, 187
 – cérébelleuse, 162
 Aténolol, 254
 Athérosclérose coronaire, 258
 Atresie des voies biliaires, 132
 Atteinte
 – cardiaque, 303
 – pancréatique, 246
 – vasculaire aortique, 265
 Autoanticorps, 318
 Autoanticorps anti-muscle lisse, 114
 Automédication, 207
 Avis préconceptionnel, 387
 – drépanocytose, 303
 Azathioprine, 41, 270, 300

B

Béclométasone, 242
 Benzodiazépines, 405
 – diazépam, nordazépam, 431
 Bêtabloquants, 254, 260
 – propanolol (Avlocardyl®), 431
 β-globine, 302
 Bicuspidie, 232
 Bilan préconceptionnel, 441
Binge drinking, 399
 Biopsie
 – de trophoblaste, 303
 – endomyocardique, 269
 – hépatique, 120
 – ostéo-médullaire, 317
 – rénale, 90
 Bisoprolol, 233
 Bloc auriculo-ventriculaire congénital, 19
 β2-mimétiques, 242

Bosentan, 225
 Boulimie, 410
 BRCA1/2, 441
 Budesonide, 242
 Buprénorphine, 404
 Bypass gastrique, 177

C

Canal chlore, 246
 Canaux déférents, 246
 Cancer, 441–446, 449
 Cannabis, 404, 405
 Capacité totale de fixation de la transferrine, 294
 Carbamazépine, 412, 429, 431
 Carbimazole (Néomercazole®), 60, 429
 Carcinome
 – hépato-cellulaire, 114
 – papillaire de la thyroïde, 61
 Cardiomyopathies, 314
 – dilatée familiale, 268
 – du post-partum, 268
 Cardiopathies
 – congénitales, 225, 261, 263, 268
 – cyanogènes sans HTAP, 265
 – maternelles, 261
 – non cyanogènes, 264
 – non cyanogènes, sans shunt, 264
 Carence
 – en fer, 294
 – iodée, 57
 – martiale, 5
 Cathétérisme cardiaque, 224
 Cavernome, 196
 Centres de référence
 – des maladies rares, 453–458
 – labellisés, 453
 Céphalée, 194
 – de tension, 206
 Céruléoplasmine, 128
 Césarienne, 240, 421
 CFTR, 246
 Charge virale, 274
 Chélateurs du fer, 304
 Chemiluminescence, 325
 Chimiothérapie, 444
 Chirurgie cardiaque, 230
 Chloasma, 85
 Chloramphénicol, 300
 Chlorpromazine, 415
 Cholangiocarcinome, 118
 Cholangite sclérosante primitive, 112, 142
 Cholécystite, 315
 – lithiasique, 174
 Cholestase, 387
 Choriocarcinome, 209
 Choriorétinite séreuse centrale, 218

CIA, 264
 Ciclosporine, 267, 270
 Cirrhose
 – biliaire primitive, 112
 Citalopram (Seropram®), 431
 CIV, 264
 Clomipramine (Anafranil®), 431
 Clopidogrel, 260
 CO expiré, 392
 Co-addictions, 401
 Coagulation intravasculaire disséminée, 219
 Coarctation
 – aortique réparée, 264
 – de l'aorte, 252, 384
 Cocaine, 252, 404
 Coefficient de saturation de la transferrine, 294
 Colchicine, 40
 Colectomie, 143
 Colique hépatique, 176
 Collagénopathies, 361–374
 Complications
 – aiguës sévères hyperalgiques, 302
 – cardiovasculaires, 383
 – thrombo-emboliques, 230, 306
 – thrombo-hémorragiques, 320
 – thrombotiques ou hémorragiques, 317
 Conduites suicidaires, 411
 Conseil génétique, 264, 268
 – drépanocytose, 303
 Conseil préconceptionnel, 237
 Consultation préconceptionnelle, 18, 447
 Contraception, 246, 308
 Contre-indications, 447–452
 Coronaropathie, 448
 Corticoïdes, 252, 306, 332
 – inhalés, 239, 241
 – oraux, 241
 – systémiques, 239
 Cortisol, 80
 – sérique, 84
 Cortisolurie, 252
 Coumadine
 – risque tératogène, 266
 Crack, 404
 CRAT, 145
 Créatinines kinase MB, 259
 Crise
 – rénale sclérodermique, 52
 – tonico-clonique, 184
 – vaso-occlusive, 306
 Crises vaso-occlusives, 303
 Cryoconservation, 387
 – ovocytaire, 385
 Cyanose, 263
 Cyclophosphamide, 49
 Cytopathie mitochondriale, 268

D

DDAVP, 330
 D-dimères, 349
 Débit cardiaque, 262
 Débit de filtration glomérulaire, 6
 Débit expiratoire de pointe (DEP), 243
 Décollement de rétine, 216
 Défaillance cardiaque, 261
 Déficit
 – en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), 297
 – en PK, 298
 – en protéine C, 353
 – en protéine S, 353
 Déhydropéiandrosterone (DHEA), 80
 Dépendance tabagique, 394
 Dépression
 – du post-partum, 409
 – gravidique, 410
 Dermatose bulleuse, 454
 Dermatoses, 375–382
 Diabète, 246, 258
 – de type 1, 57, 65, 448
 – de type 2, 65
 – gestationnel, 65, 383
 Diabète gestationnel, 420
 Diagnostic préimplantatoire, 363
 Dialyse, 96
 Dilatation
 – aortique, 234, 261
 – de l'aorte ascendante, 232
 – et rupture aortique, 383
 Dissection, 266
 – aortique, 234, 368, 369
 – coronaire, 258
 – coronaire récurrente, 260
 Diurétiques thiazidiques, 254
 Dolichosténomélie, 368
 Don d'ovocytes, 383, 388, 389
 Douleur thoracique angineuse, 258
 Drépanocytose, 302, 455
 – conception, 303
 – contraception, 303
 – diagnostic pré-implantatoire, 303
 – diagnostic prénatal, 303
 Dysfonction du ventricule, 259, 262
 – gauche sévère, 259
 Dysfonction du ventricule gauche
 – sévère, 232
 Dyslipidémie, 258
 Dysmorphie faciale, 402
 Dysphagie, 154
 Dysplasie
 – artérielle multiple, 196
 – fibromusculaire, 252, 258
 Dyspnée, 348
 Dysthyroïdie, 383

E

Ecchymoses, 324
 Échocardiographie doppler, 269
 Échographie cardiaque, 259, 304
Ecstasy, 405
 Électrocardiogramme, 257
 Elliptocytose, 296
 Embolie pulmonaire, 93, 348
 Embryopathie, 235
 Endobranchyœsophage, 49
 Endocardite infectieuse, 264
 Endoscopie œso-gastro-duodénale, 116, 158
 Énoxaparine, 350
 Envies, 410
 Épidermolyse bulleuse héréditaire, 454
 Épilepsie, 182, 456
 – rare, 455
 Épisodes maniaques et dépressifs, 411
 Épistaxis, 325
 Époprosténol, 225, 228
 Éruption
 – atopique, 376
 – polymorphe, 376
 Érythème noueux, 38, 142
 Érythroblastopénie
 – due au parvovirus B19, 300
 Érythropoïèse, 5
 – extramédullaire, 313
 État nutritionnel, 248
 États inflammatoires, 296
 Éthinylestradiol, 252
 Évêrolimus (Certican®), 270

F

Facteur de Von Willebrand
 plasmatique, 324
 Facteur II, 353
 Facteurs de coagulation, 6
 Facteur VII recombinant ou rFVIIa
 (Novoseven®), 330
 Fausse couche, 391
 – spontanée, 269
 Femmes stériles, 246
 Fentes labio-palatines, 240, 254
 Fer sérique, 294
 Ferritine, 5
 – sérique, 294
 Fertilité, 246
Fetal Alcohol Spectrum Disorders, 397
 Fibroélastoses endomyocardiques, 20
 Fibrose myocardique, 49
 Fluoxétine (Prozac®), 431
 Folliculite prurigineuse, 379
 Fonction
 – endocrine, 248
 – respiratoire, 247

Fontan, 265
 Frottis sanguin, 287
 Furosémide, 227

G

Gadolinium, 146
 Galactorrhée, 76
 Gènes
 – *FBNI*, 367
 – *GP9*, 327
 – *GPIBA*, 327
 – *GPIBB*, 327
 – *ITGA2B*, 327
 – *ITGB3*, 327
 – *TGFBR2* (MFS2), 368
 Gingivorragies, 325
 Glaucome, 216
 Glibenclamide, 71
 Globules rouges drépanocytaires falciformés, 302
 Glomérulonéphrite
 – extramembraneuse, 90
 Glomérulopathie, 93
 Gluten, 161
 Glycogénoses, 132
 Goitre, 59
 – multinodulaire, 62
 Goutte épaisse, 287
 GPIb-IX, 327
 GPIb-IX-V, 325
 Gradient transvalvulaire, 232
 Greffe
 – cardiaque, 267
 – pulmonaire, 245
 – rénale, 448
 Greffon, 249, 270
 Grossesse
 – extra-utérine, 391
 – gémellaire, 422

H

Halopéridol, 415
 Hb A2, 312
 HbCO, 405
 Hb F, 312
Helicobacter pylori, 159
 HELLP syndrome, 332, 338
 Hématome rétroplacentaire, 405, 421
 Hémisuccinate d'hydrocortisone, 88
 Hémochromatose, 127
 Hémoglobine, 303, 311
 – anormale, 311
 – concentration, 294
 – glyquée, 66, 67
 Hémoglobinopathies, 298
 Hémoglobinoses C et E, 298
 Hémoglobinurie paroxystique nocturne, 298

- Hémolyses
- infectieuses ou parasitaires, 298
 - mécaniques, 299
 - toxiques, 298
 - toxiques d'origine oxydative, 298
 - toxiques immunologiques, 298
- Hémopéritoïnes, 325
- Hémophilie, 455
- Hémorragie
- de la délivrance, 240
 - du post-partum, 325, 329
 - intracrânienne, 263, 325
 - muqueuses, 325
 - rétinienne, 217
 - sous-arachnoïdienne, 194
- Héparines, 260
- de bas poids moléculaire, 321
- Hépatite, 387
- auto-immune, 112
 - B, 119
 - C, 119
- Hernie hiatale, 153
- Héroïne, 404
- HLA-B51, 38
- Hormonothérapie, 445
- HTAP, 448
- Hyalinose segmentaire et focale, 90
- Hydantoïnes, 300
- Hydramnios, 44, 68
- Hydratation, 307
- Hydrocortisone, 80
- Hydroxychloroquine, 22
- Hydroxychloroquine, 33
- Hydroxyurée, 318
- Hydroxyzine (Atarax®), 431
- Hyperactivité vésicale, 202
- Hyperaldostéronisme primaire, 252
- Hypercoagulabilité, 348
- Hyperemesis gravidarum, 85
- Hyperkaliémie, 82
- Hyperréflexie autonome, 201
- Hypersialorrhée, 410
- Hypertension
- gravidique, 240
 - portale, 112, 225
- Hypertension artérielle, 49, 224, 258, 270, 411, 419, 422
- chronique, 251
 - chronique préexistante, 252
 - gravidique, 252
 - pulmonaire, 49, 224, 232, 411
- Hyperthyroïdie, 56, 385
- Hypoalbuminémie, 90
- Hypogonadisme hypogonadotrope, 314
- Hyponatémie, 82
- Hypotension, 82
- Hypothyroïdie, 56
- Hypotrophie, 236
- néonatale, 263
- Hypoxie fœtale, 239
-
- IEC, 53, 448
- IL-6, 30
- Iloprost, 225
- Îlots de Langerhans, 246
- Imagerie, 350
- Imipraminiques, 431
- Immobilisme fœtal, 44
- Immunosuppression, 271
- Indications transfusionnelles, 305
- Infarctus, 257
- du myocarde, 67
- Infarctus du myocarde, 257
- Inhibiteurs
- de l'enzyme de conversion, 234, 304, 431
 - de la Cox2 (Celebrex®), 430
 - de la phosphodiesterase de type 5, 225, 228
 - de recapture de la sérotonine, 431
 - des récepteurs à l'angiotensine, 234
- Insuffisance
- aortique, 368, 369
 - coronaire, 67
 - gonadotrope hypothalamique, 412
 - hépatique, 117
 - médullaire globale, 301
 - ovarienne, 383
 - ovarienne prématurée, 389
 - rénale dialysée, 448
 - surrénale, 79, 80
- Insuline, 66
- Insulinorésistance, 66, 247
- Interféron alpha, 41, 321
- Interruption de grossesse, 53
- médicale, 247, 308
 - volontaire, 308
- Intolérance glucidique, 246
- Intoxication, 392
- Intradermoréaction à la tuberculine, 283
- Iode, 11, 56
- Ischémie aiguë myocardique, 257
- Isoniazide, 300
- Isotrétinoïne, 429
-
- Labétalol, 254
- Lamotrigine, 412
- Laxatifs, 306
- Lésions
- de la queue de cheval, 201
 - du cône terminal, 201
- Leucémie aiguë, 300, 317

Lévothyroxine, 57
Lithiase biliaire, 142
– pigmentaire, 313
Lithium, 412, 429
Lupus, 453
– et SAPL, 338
– néonatal, 19, 35
– systémique, 18
Lupus néonatal, 20
Lymphœdème, 384

M

Macroadénomes, 75
Macroangiopathie, 67
Macrosomie, 68
Malabsorption, 246
Maladie
– auto-immune, 18, 419
– auto-immune rare, 453
– cardiaque héréditaire, 453
– cœliaque, 161
– coronarienne athéroscléreuse, 260
– d'Alagille, 264
– de Basedow, 59
– de Behçet, 38
– de Bourneville, 450
– de Byler, 132
– de Crohn, 142
– d'Eisenmenger, 448
– de « l'adhésion », 325
– de l'aggrégation, 327
– de Marfan, 196, 232, 264, 265, 367, 448, 449, 458
– de Minkowski-Chauffard, 296
– de Morquio, 448
– des artères coronaires, 257
– de Willebrand, 455
– de Wilson, 127
– génétique autosomique récessive, 302
– génétique de l'hémoglobine, 298
– hémorragique constitutionnelle, 455
– neuromusculaire, 456
– neuromusculaire d'origine génétique, 456
– rénale chronique, 94
– thrombo-embolique veineuse, 341, 348
– vasculaire du foie de l'adulte, 455
Maladie rare
– auto-immune, 453
– bulleuse auto-immune, 454
– de la surrénale, 454
– dermatologique, 454
– d'origine hypophysaire, 455
– d'origine génétique, 454
– gynécologique, 455
– inflammatoires des voies biliaires, 455

Malformations, 269
– artério-veineuses, 198
– cardiaques, 240
– cardiaques complexes, 454
Médicaments
– effets fœtotoxiques, 428
– effets néonataux, 428
– effets tératogènes, 428
– immunosuppresseurs, 270
Mégacaryocytes, 316
Mégalo-blastose médullaire, 300
Mélanodermie, 82
Mélasma, 375
Métabolisme fœtal, 428
Méthanéphrines urinaires, 252
Metformine, 71
Méthadone, 404
Méthamphétamine, 405
Méthotrexate (Ledertrexate®, Imeth®), 430
Métoprolol, 233
Microadénomes, 75
Microangiopathies, 65
– thrombotiques, 49, 332, 338
Microcytose, 311
– hypersidérémique, 296
Microprogestatifs, 308, 322
Migraine, 194, 206
Misoprostol, 430
Monosomie 45X, 384
Montélukast, 242
Mort fœtale in utero, 263, 269, 318, 391, 420
Mort subite du nourrisson, 391
Mortalité fœtale, 252
Mucoviscidose, 245, 450, 457
Mucus cervical, 246
Mutation
– facteur V Leiden, 353
– G20210A, 353
Mutation du gène de la globine β , 302
Myasthénie, 42
Myasthénie néonatale, 42
Mycobacterium tuberculosis, 283
Mycophénolate, 430
Mycophénolate mofétile (Cellcept®, Myfortic®), 270
Myélodysplasie, 317
Myélofibrose, 301, 317
Myocardopathie hypertrophique, 448

N

Narcan®, 406
Néostigmine, 45
Néphropathie, 67
– à lésions glomérulaires minimes, 90
Néphropathie à IgA, 90
Néphropathie parenchymateuse, 252

Neuroleptiques
 – chlorpromazine (Largactil®), 431
 – phénothiazine (Tercian®), 431
 Névralgie du trijumeau, 206
 Nicardipine, 254
 Nifédipine, 254
 Nitrates, 260
 Nodules thyroïdiens, 61
 Nystagmus, 187

O

Obésité, 65, 166, 258
 Occlusion de l'intestin grêle, 177
 Olanzapine (Zyprexa®), 412
 Oligo-astheno-tératospermie, 143
 Opiacés
 – effets sur le développement cérébral, 404
 Œsophagite, 153
 Ostéopénie, 314
 Ostéoporose, 163, 314
 Œstrogénostatifs, 308, 322
 Oxygénation, 307

P

Paludisme, 286, 298
 Pancréatite, 176
 Panhypopituitarisme, 85
 Paraplégie, 201
 Paroxétine (Deroxat®), 431
 Pathologies
 – auto-immunes thyroïdiennes, 57
 – hématologiques, 293–340
 – hépatiques auto-immunes, 112
 – neurovasculaires malformatives, 456
 – psychiatriques, 409–418
 – thrombo-emboliques, 341–360, 419
 Pemphigoïde gravidique, 376
 Perfusion
 – d'immunoglobulines, 332
 – fœto-placentaire, 318
 Périodes euthymiques, 411
 Pétéchies, 325
 Petit poids de naissance, 240, 391
 Pharmacovigilance, 449
 Phénobarbital, 431
 Phénomène de Raynaud, 49
 Phéochromocytome, 252
 Phéochromocytome ou paragangliome, 252
 Photopsies, 218
 Placenta prævia, 421
 Pneumocystose, 279
 Pneumopathie interstitielle, 49
 Polyarthrite rhumatoïde, 29
 Polyglobulie primitive de Vaquez, 317
 Pompe à insuline, 67
 Pontage aorto-coronaire, 260

Post-partum, 338
 Pré-éclampsie, 252, 270, 318, 321, 338, 420
 Prématurité, 236, 240, 263, 269, 421
 Présentations dystociques, 421
 Pression artérielle pulmonaire
 – d'occlusion, 224
 – systolique, 232
 Pression artérielle systolique, 262
 Programme transfusionnel, 305
 Prolactine, 75
 Prophylaxie endocarditique, 266
 Propylthiouracile, 60
 Prostacycline, 225
 Prothèse mécanique, 230, 232, 235, 237
 Prothrombine, 353
 Prurigo gravidique, 379
 Prurit, 117, 375
 Pseudo-Von Willebrand, 327
 Psychose puerpérale, 409
 Puberté, 246
 Purpura
 – thrombopénique immunologique, 332, 335
 – thrombotique thrombocytopénique, 332
 Pyélonéphrite, 101
 Pyrosis, 154

Q

Quinolones, 432

R

Radiothérapie, 444
 Rapport protéinurie/créatininurie, 99
 Rayonnements ionisants, 435–440
 Réanimation, 321
 Rectocolite hémorragique, 142
 Réurrence de la malformation cardiaque, 261
 Reflux gastro-œsophagien, 153
 Régime sans gluten, 163
 Régisse, 252
 Régurgitation, 263
 – aiguë, 234
 Remplacement valvulaire, 232
 Rénine, 252
 Rénine-angiotensine-aldostérone, 262
 Résistance à la protéine C activée, 353
 Retard de croissance et pubertaire, 314
 Retard de croissance intra-utérin, 236, 240, 252, 263, 269
 Réticulocytes, 294
 Rétinopathie, 67, 448
 – hypertensive, 216
 Rétrécissement
 – aortique, 233
 – aortique ou mitral serré, 448
 – aortiqueserré, 233
 – mitral, 232, 236
 – mitral ou aortique serré, 232

Revascularisation myocardique, 259
 Rhumatisme articulaire aigu, 230, 261
 Risperidone, 415
 Risque
 – de syndrome d'alcoolisme fœtal, 396
 – de thrombose, 317
 – tératogène, 436
 – thrombogène, 314
 Ristocétine, 327
 Rupture aortique, 389

S

Scanner des artères rénales et des surrénales, 252
 Schizocyte, 298, 335
 Scintigraphie, 259
 – de ventilation-perfusion, 350
 Sclérodactylie, 49
 Sclérodermie, 225
 – systémique, 48, 453
 Sclérose
 – en plaques, 187
 – latérale amyotrophique, 456
 – tubéreuse de Bourneville, 455
 Score
 – ASIA, 201
 – myasthénique, 43
 Scotome, 218
 Septicémies
 – à *Bartonella bacilliformis*, 298
 – à *Clostridium perfringens*, 298
 Sevrage, 401, 404
 Sildénafil, 225
 Sirolimus (Rapamune®), 270
 Sous-endothélium, 324
Speckle-tracking, 269
 Sphérocytose, 296
 Spirométrie, 306
 Splénomégalie, 313, 315
 Sténose
 – artérielle rénale, 252
 Sténose valvulaire
 – aortique, 264
 – pulmonaire, 264
 Stress à la dobutamine, 259
 Substances psycho-actives, 404
 Substitution nicotinique, 392
 Suivi psychothérapique, 411
 Sulfamide hypoglycémiant, 67
 Sumatriptan, 207
 Surcharge en fer, 313
 Symptômes psychotiques, 411
 Synacthène®, 84
 Syndrome
 – catastrophique des antiphospholipides, 24, 25
 – coronaire aigu, 257, 258
 – d'alcoolisation fœtale, 397, 398
 – d'Ehler-Danlos, 368

– d'Ehlers-Danlos, 258, 265, 449
 – d'Ehlers-Danlos vasculaire, 361
 – d'Eisenmenger, 265
 – de Bernard et Soulier, 327
 – de Budd-Chiari, 138
 – de Claude-Bernard Horner, 220
 – de compression cave, 3
 – de Cushing, 252
 – de Di George, 238, 264
 – de Gougerot-Sjögren, 29, 33
 – de Loëys-Dietz, 368
 – de Loyes-Dietz, 265
 – de sevrage néonatal, 404
 – de Shprintzen-Goldberg, 368
 – de Turner, 162, 383–390
 – dépressif, 409
 – des antiphospholipides, 19, 258, 332, 355, 453
 – des ovaires polykystiques, 167
 – drépanocytaire, 301
 – drépanocytaire majeur, 303, 455
 – extrapyramidal, 431
 – hémolytique et urémique, 332
 – hémorragique, 324
 – MASS, 368
 – myélodysplasique, 300
 – myéloprolifératif, 317
 – myéloprolifératif chronique, 316
 – néphrotique, 90
 – thoracique, 303

T

Tabac, 258
 Tabacologie, 391
 Tabagisme, 391
 Tachycardie, 348
 Tachypnée, 348
 Tadalafil, 225
 Test
 – de Schirmer, 33
 – de vasoréactivité, 225
 Tétralogie de Fallot opérée, 265
 Tétraplégie, 201
 Thalassémie, 455
 – α -thalassémie, 298, 309
 – β -thalassémie, 298, 309, 314
 Δ^9 tétrahydrocannabinol, 405
 Théophylline, 242
 Thiophénicol, 300
 Thrombasthénie de Glanzmann, 327
 Thrombocythémie, 318
 – essentielle, 316
 Thrombopathie
 – constitutionnelle, 324
 Thrombopénie, 21
 – asymptomatique de grossesse, 327
 – gestationnelle, 332, 333
 – néonatale, 332

Thrombophilie, 197, 208, 258, 352
 – et thrombose, 354
 – héréditaire, 355
 – héréditaire et thrombose, 354
 Thrombophlébite cérébrale, 208
 Thrombose, 315
 – veineuse, 39, 168, 353
 – veineuse cérébrale, 194
 Thrombus intracoronaire, 258
 Thymectomie, 43
 Thyroétoxicose, 59
 Thyroïdite
 – de Hashimoto, 58, 385
 – du post-partum, 57
 Tinzaparine, 350
 TNF α , 30
 Toxicité fœtale
 – et médicaments, 428
 Toxicité néonatale
 – et médicaments, 428
 Toxicomanie, 401, 404
 Traitement
 – bêtabloquant, 233
 – de fond, 241
 – de substitution aux opiacés, 404
 – substitutif nicotinique, 393
 – thymorégulateur, 412
 Transfusion
 – ciblée, 305
 – sanguine, 305, 314
 Transplantation
 – cardiaque, 267
 – hépatique, 132
 – pulmonaire, 249
 – rénale, 100
 Transposition des gros vaisseaux
 palliée à l'étage atrial, 265
 Tréprostnil, 225
 Triptans, 209
 Troponines, 257
 – I, 259
 Troubles
 – anxieux, 413
 – bipolaires, 409

– psychiques, 409
 – schizophréniques, 414
 TSH, 57
 Tube neural, 254
 Tuberculose, 282
 – congénitale, 283
 TXA2, 324

U

Ulcère gastro-duodénal, 153
 Uvéite, 38
 – postérieure, 40

V

Valproate, 182
 Valproate de sodium, 429
 Valsalva, 262
 Valve cardiaque mécanique, 448
 Valvulopathies
 – aortiques, 232
 – régurgitantes, 231
 – régurgitantes chroniques, 234
 – rhumatismales, 231
 – sténosantes, 230, 231
 Vancomycine, 432
 Vascularites
 – nécrosantes, 453
 – rétinienne, 38
 Vasopressine, 2
 Ventricule unique, 265
 Vertiges, 187
 VIH, 225, 404
 Viostatiques, 430
 Vitamine B9, 52
 Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), 243
 Volume globulaire moyen, 294
 Vomissements, 410

W

Warfarine, 429

X

Xénobiotiques, 425
 Xérophtalmie, 33
 Xérostomie, 33